

icare
ic100

**THE PROFESSIONAL'S
CHOICE**



**БЪЛГАРСКО
ТЪРГОВСКО МЕДИЦИНСКО ДРУЖЕСТВО ООД**

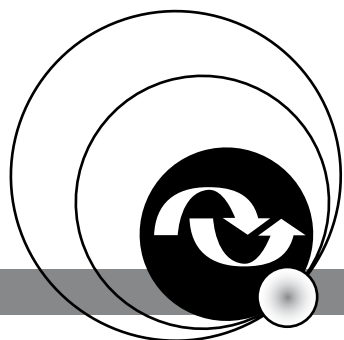
София 1618, бул. "Цар Борис III" №136, ет. 2
(02) 9559543 • GSM: 088 550 2000 • Факс: (02) 9559372 • Мейл: medical@geohide.com
www.okoto.bg





 **antibiotic**

...за да има светлина в очите ни!



ГЛАУКОМИ

българско научно медицинско списание

ОФИЦИАЛНО ИЗДАНИЕ НА БЪЛГАРСКОТО ГЛАУКОМНО ДРУЖЕСТВО (БГД)

ISSN 1314-7692

www.bgsbg.net

Съдържание

**Прогностично значение на плазмените
ендотелин-1 и ендотелинов рецептор-A за
ранен стадий на първична откритоъгълна глаукома**

Б. Михайлова, А. Василев, Г. Димитрова,
Ч. Ранкова, И. Петкова, Ст. Костова, А. Оскар

**Обективна оценка за състоянието на очната повърхност
при здрави доброволци и пациенти с глаукома с
помощта на корнеален кератограф Oculus 5M.
Сравнително проучване**

А. Василев

**Темп на прогресия при
първична откритоъгълна глаукома**

С. Костянева-Желинска,
М. Конарева-Костянева, М. Атанасов

**Морфологичен анализ и оценка на
филтрационната възглавничка след трабекулектомия с
предно-сегментна оптична кохерентна томография**

Р. Кермедчиева, М. Конарева-Костянева,
Н. Стоянова

**Ювенилна откритоъгълна глаукома –
патомеханизъм, диагноза, лечение**

Н. Петкова

Table of Contents

**The prognostic importance of endothelin-1 and
endothelin receptor-A plasma levels in
early perimetric stage of primary open-angle glaucoma** 7

B. Mihaylova, A. Vassilev, G. Dimitrova,
Ch. Rankova, I. Petkova, St. Kostova, A. Oscar

**Objective assessment of ocular surface state
in healthy controls and glaucoma subjects
with OCULUS Keratograph 5M.
A comparative study** 15

A. Vassilev

**Rate of progression in
primary open-angle glaucoma** 24

S. Kostianeva-Zhelinska,
M. Konareva-Kostianeva, M. Atanassov

**Morphologic analysis and evaluation of
filtering blebs after trabeculectomy with
anterior segment optical coherence tomography** 34

R. Kermedchieva, M. Konareva-Kostianeva,
N. Stoyanova

**Juvenile open-angle glaucoma –
pathomechanism, diagnosis, treatment** 46

N. Petkova



Издателска къща
СТЕНО®

THE GLAUCOMAS

a bulgarian scientific medical journal

AN OFFICIAL PUBLICATION OF THE BULGARIAN GLAUCOMA SOCIETY

www.bgsbg.net

ГЛАУКОМИ

Том VII, брой 2 / 2018

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

ГЛАВЕН РЕДАКТОР

Доц. Наталия Петкова

ЗАМ.-ГЛ. РЕДАКТОРИ

Акад. Православа Гугучкова

Проф. Мариета Конарева-Костянева

Доц. Руска Христова

ОТГОВОРЕН РЕДАКТОР

Доц. Борислав Кючуков

РЕДАКЦИОНЕН СЪВЕТ

Проф. Веселин Танев

Акад. Петя Василева

Доц. Зорница Златарова

Доц. Марин Атанасов

Д-р Драгомир Драганов

Д-р Бисера Самсонова

КАСИЕР

Д-р Станислава Костова

За кореспонденция:

Доц. Наталия Петкова: nataliyapetkova@gmail.com

РЕЦЕНЗЕНТИ:

доц. Наталия Петкова, доц. Марин Атанасов, доц. Борислав Кючуков

THE GLAUCOMAS

Vol. VII, Number 2 / 2018

EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF

Ass. prof. Nataliya Petkova

CO-EDITORS

Acad. Pravoslava Guguchkova

Prof. Marieta Konareva-Kostianeva

Ass. prof. Ruska Hristova

EDITOR IN CHARGE:

Ass. prof. Borislav Kutchoukov

ADVISORY BOARD

Prof. Veselin Tanev

Acad. Petya Vassileva

Ass. prof. Zornitsa Zlatarova

Ass. prof. Marin Atanassov

Dr. Dragomir Draganov

Dr. Bisera Samsonova

TREASURER

Dr. Stanislava Kostova



Издателска къща СТЕНО – Варна

E-mail: stenobg@gmail.com

www.stenobooks.com

ВАЖНИ ГЛАУКОМНИ СЪБИТИЯ ПРЕЗ 2018 г.

Н. Петкова

СОБАЛ, Пентаграм, София

1. 40 ГОДИНИ ОТ СЪЗДАВАНЕ НА ЕВРОПЕЙСКОТО ГЛАУКОМНО ДРУЖЕСТВО (EUROPEAN GLAUCOMA SOCIETY) (EGS)

През 1978 г. известни европейски учени: **J. Francois, E. Greve, W. Leydhecker, R. Etienne, R. Smith** и **J. Stepanik** (по инициатива от 1977 г. на първите трима) се събират в Ghent и основават EGS. Едва ли основателите са предполагали какво голямо значение за борбата с глаукомата ще има тази организация. Създаването ѝ е последвано от създаване на редица глаукомни дружества в Европа и света, предпоставка за възникване и на Световната глаукомна асоциация (World Glaucoma Association (WGA)). Четирите основни цели, на които се опира дейността на EGS, са: **образование, комуникации, иновации и приложение**. Те заедно със създадените 11 комитета и 9 групи със специални интереси проправят пътя към по-добри грижи за глаукомноболните в Европа. Книгата „Терминология и ръководство по глаукома“ на EGS, преиздадена неколкостранно, се превърна в ръководно начало за диагностика и лечение за повечето офталмолози в Европа и света. Подчинени на идеята за обучение и обмяна на идеи и опит са и провежданите EGS конгреси, събиращи хиляди офталмолози, глаукоматолози, известни учени с интерес към глаукомата, както и хора с друго ниво на обучение. За периода от създаването на организацията досега са проведени 13 конгреса на EGS в Европа: Brighton (1980), Hyvinkaa (1984), Estoril (1988), Amsterdam (1992), Paris (1996), London (2000), Florence (2004), Berlin (2008), Madrid (2010), Copenhagen (2012), Nice (2014), Prague (2016), Florence (2018), на фона на ежегодни симпозиуми, организирани от различните глаукомни дружества в Европа – 17 от които са тези на Националната глаукомна асоциация (НГА), преименувана през 2016 г. в Българско глаукомно дружество (БГД). Можем само да изкажем нашата благодарност за съществуването на EGS и да пожелаем в бъдеще все така успешна и ползотворна дейност.

2. XVII СИМПОЗИУМ НА БЪЛГАРСКОТО ГЛАУКОМНО ДРУЖЕСТВО (БГД), 16 – 17 март, 2018 г.

Симпозиумът се проведе в Интер експо център – София. Той бе предшестван от „Курс по компютърна периметрия“, (съвместно с Българското дружество по офталмология (БДО) и „Курс за специализанти по офталмология и млади специалисти“ с любезното съдействие на фирма „Сантен“.

Основна тематика на симпозиума беше „Откритоъгълна глаукома – диагностика и лечение“. Тематични лекции и доклади се изнесоха от български и чуждестранни офталмолози, световноизвестни учени, свързани с професионални и научни постижения в областта на глаукомата. Гост лектори с интересни лекции бяха prof. Anja Tuulonen, дм (Изпълнителен ди-



Интер експо център – София

ректор и Ръководител на очен център към Университетска болница гр. Тампере, Финландия); prof. Anastasios Konstas, дм (професор по офталмология в Солунския университет „Аристотел“, Гърция); prof. Alfonso Anton, дм (професор по офталмология към Международния университет на Каталуня и Ръководител в института „Catala de retina“, в Барселона, Испания); prof. Marko Nardi, дм (професор по болести на зрителния анализатор в Пиза, Италия) и др.

В проведения конкурс „Млад учен“ изнесли интересни доклади и наградени бяха: д-р Антон Василев (от Катедра по очни болести, МУ, УМБАЛ „Александровска“) с презентация: „Обективна оценка на състоянието на очната повърхност на здрави пациенти и пациенти с глаукома с помощта на корнеален кератограф Oculus 5M. Сравнително проучване“ и д-р Г. Лалов (от СОБАЛ „Пашев“) с презентация: „Закрит/закриващ се преднокамерен ъгъл – съществена асоциация с тромбоза на централната ретинна вена“. Симпозиумът бе добре посетен, участваха над 200 офталмолози от цялата страна. Изнесените доклади и дискусии, свързани с тях, се приеха с голям интерес и активно участие от аудиторията. Организирана бе богата фирмена изложба.

Изказваме искрена благодарност на генералните фирми спонсори: ALLERGAN, NOVARTIS, THEA, SANTEN и спонсори: ALCON, BAYER, както и на всички фирми, участвали във фирмената изложба към Симпозиума.

Благодарим на всички участници с доклади и присъстващи за тяхната заинтересованост към проблема „Глаукома“. Вярваме, че Симпозиумът бе интересен и успешен, допринесъл за обогатяване на нашите глаукомни познания, диагностични и лечебни възможности.

УС на БГД

3. XIII КОНГРЕС НА ЕВРОПЕЙСКОТО ГЛАУКОМНО ДРУЖЕСТВО, ФЛОРЕНЦИЯ (XIII EGS CONGRESS, FLORENCE) (19 – 22.05.2018)



XIII Конгрес на Европейското глаукомно дружество се проведе във Флоренция, Италия. Тематиката и програмата бяха предназначени освен за офталмолози и лекари и за хора с други нива на обучение и тясно специализирани интереси (техници, сестри, оптометристи) с интерес към глаукомата. Проведоха се симпозиуми от различни европейски глаукомни дружества. Това научно събитие бе впечатляващо с многообразната тематика, разгледана в 20 научни сесии, 48 курса и 496 постера, с основно предназначение: обогатяване на знанията за глаукома не само на офталмолози и глаукоматолози, но също и на всички останали участници. Не липсваше и интересна и богата фирмена изложба. Конгресът се оказа много интересно, информативно и полезно събитие, успяло да привлече лектори и участници от повече от 80 страни, които да обогатят своя професионален опит и познания в една много приятелска, силно информативна и многонационална атмосфера (включително с много български офталмолози) в считаната за люлката на западноевропейския ренесанс- красива, величествена и незабравима Флоренция.

Прогностично значение на плазмените ендотелин-1 и ендотелинов рецептор-А за ранен стадий на първична откритоъгълна глаукома

Б. Михайлова, А. Василев, Г. Димитрова, Ч. Ранкова, И. Петкова, Ст. Костова, А. Оскар

Катедра по офталмология, Медицински университет – София,
УМБАЛ „Александровска“ – София

The prognostic importance of endothelin-1 and endothelin receptor-A plasma levels in early perimetric stage of primary open-angle glaucoma

B. Mihaylova, A. Vassilev, G. Dimitrova, Ch. Rankova, I. Petkova, St. Kostova, A. Oscar

Department of Ophthalmology, Medical University of Sofia,
University Hospital „Alexandrovskа“, Sofia



Резюме

Въведение: Научната литература в последните години предоставя все повече убедителни доказателства за възможната роля на съдовата система на окото и оксидативния стрес в патогенезата на заболяването глаукома. Възможни биомаркери за изследване на тази връзка са ендотелин-1 (ET-1) и ендотелинов рецептор-А (ETR-А).

Цел: Целта на настоящото проучване е да се установят диагностичните и прогностични възможности на ET-1 и ETR-А за ранен стадий на първична откритоъгълна глаукома (ПОЪГ).

Материал и методи: Изследването се осъществи в три групи участници: здрави ($N = 25$), пациенти с ранен стадий ($N = 22$) и в напреднал стадий ($N = 28$) на ПОЪГ. Всички те се изследваха в университетската „Александровска“ болница, като се извършиха стандартните офталмологичен преглед и изследвания за един глаукомно болен пациент. Приложиха се следните статистически методи: ROC – анализ, корелационен и регресионен анализ.

Резултати: Установихме следното: значима разлика в плазмения ET-1 между контролната група (4.88 pg/mL) и глаукомните пациенти, както и липса на сигнификантност в степента на глаукома (ранна ПОЪГ: 6.33 pg/mL и напреднала ПОЪГ: 6.34 pg/mL). Сравнителен анализ на средните ETR-А стойности в трите групи показва значимост (контроли: 1209.28 pg/mL, ранна ПОЪГ: 673.44 pg/mL и напреднала ПОЪГ: 992.28 pg/mL). От приложените регреси-

Abstract

Introduction: An increasing amount of data can be found suggesting the role of eye vascular system and oxidative stress in glaucoma pathogenesis. As possible glaucoma biomarkers endothelin-1 (ET-1) and its receptor (ETR-A) have been reported in the literature.

Aim: The purpose of our current study is to explore the prognostic and diagnostic abilities of plasma ET-1 and ETR-A for early stage of primary open angle glaucoma (POAG).

Material and methods: We investigated plasma ET-1 and ETR-A in three groups: controls ($N = 25$), early ($N = 22$) and advanced ($N = 28$) stage of POAG. All participants underwent a standard ophthalmological examination for glaucoma at the Eye Clinic of University Hospital „Alexandrovskа“. Statistical methods were applied (ROC, correlation, and regression analysis).

Results: The results showed as follows: significance in ET-1 between controls (4.88 pg/mL) and glaucoma patients but lack of statistical significance in glaucoma severity (early POAG: 6.33 pg/mL and advanced POAG: 6.34 pg/mL). ETR-A mean values showed significance between the three groups (controls 1209.28 pg/mL, early POAG: 673.44 pg/mL, and advanced POAG: 992.28 pg/mL). Two mathematical models were developed concerning the two perimetric indices (MD/PSD) and ETR-A in early glaucoma group. ETR-A showed very high diagnostic accuracy and also it has significant diagnostic ability for advanced glaucoma. Also every pg/mL increasing of ET-1 plasma concentration rise the risk

онни анализи построихме само два математически модела, демонстриращи връзката между периметричните индекси (MD/PSD) и ETR-A при ранна ПОЪГ. Освен това ETR-A показва много висока диагностична точност и сигнификантни диагностични възможности за напреднала глаукома. Всяко pg/mL покачване на плазмения ET-1 увеличава с 2.124 пъти риска за поява на ранни глаукомни изменения, а покачването на плазмения ETR-A понижава риска за поява на такива промени с 1%.

Заклучение: В заключение може да обобщим, че ET-1 и ETR-A са още два добри диагностични параметри за ранните изменения при ПОЪГ.

Ключови думи: глаукома, ендотелин-1, ендотелинов рецептор-A, плазмени концентрации, ретинен неврофибрилерен слой, регресионен анализ.

Въведение

Глаукомата е хронично, прогресивно, невродегенеративно очно заболяване и е първа по честота причина за необратима слепота в световен мащаб [1]. За диагностицирането и стадирането на заболяването се използват различни методи и техники като офталмоскопия, тонометрия, периметрия, оптична кохерентна томография (ОСТ) и др. Всички техники показват добри разграничаващи възможности между здрави и болни. Недостатък, обаче, представлява адекватното стадиране на глаукомните изменения, тъй като много нервни влакна могат да отпаднат преди изявата на сигнификантните промени [2]. Провеждат се проучвания, които определят показатели и методи, подходящи за ранното стадиране на глаукома като оценка на дебелината на ретинния неврофибрилерен слой (RNFL) [3, 4] или увредите на ганглийните клетки в макулата [3] чрез спектрал домейн – ОСТ (SD-OCT) и др. [5]. Като се има предвид тежестта на заболяването и бързата му прогресия при липса на адекватно лечение, се установява тенденция за откриване на подходящи биомаркери за ранна диагностика на глаукомните промени. Изследвани са проби, изолирани от слъзи, урина, серум/плазма, цереброспинална течност, стъкловидно тяло и други [6]. Литературата споменава ендотелин-1 (ET-1) и ендотелинов рецептор-A (ETR-A) като възможни глаукомни биомаркери [7, 8]. През последните няколко години се появяват все по-убедителни доказателства за възможната роля на съдовата система на окото и оксидативния стрес в патогенезата на заболяването [9, 10]. Ендотелиновата система е със сигнификантно доказано значение за прогресията на глаукомната оптична невропатия. Ендотелините се отнасят към семейството на мощни вазоактивни пептиди, което се състои от три изоформи (ET-1, ET-2, ET-3). Те осъществяват своето действие чрез два класа G-протеин свързани рецептори: ендотелинов рецептор-A (ETR-A) и ендотелинов рецептор-B (ETR-B) [11, 12]. ET-1 е сред най-важните вазоконстриктори, секретирани от ендотелните клетки [13, 14]. Съществени доказателства сочат, че повишеното отделяне на силен вазоконстриктор като ET-1 лежи в основата на продължителен повишен съдов тонус при редица патофизиологични процеси, асоциирани с ендотелна дисфункция. За разлика от гореизложеното, ролята на ET-1 е доказано лимитирана в регулацията на съдовия тонус при физиологични условия и отчасти се обяснява с вероятното намаляване степента на вазоконстрикцията от действието на азотен оксид (NO), който е едновременно вазодилатор и инхибитор на ET-1 синтезата [15]. Изглежда, че именно ET-1 е най-силно свързан с патогене-

for early glaucoma changes with 2.124 times and every pg/mL increasing of ETR-A decreases the risk for early glaucomatous changes with 1%.

Conclusion: In conclusion we can summarize that ET-1 and ETR-A are two more good diagnostic parameters for early POAG changes.

Key words: glaucoma, endothelin-1, endothelin receptor-A, plasma levels, retinal nerve fiber layer, regression analysis.

телинов рецептор-A (ETR-A) като възможни глаукомни биомаркери [7, 8]. През последните няколко години се появяват все по-убедителни доказателства за възможната роля на съдовата система на окото и оксидативния стрес в патогенезата на заболяването [9, 10]. Ендотелиновата система е със сигнификантно доказано значение за прогресията на глаукомната оптична невропатия. Ендотелините се отнасят към семейството на мощни вазоактивни пептиди, което се състои от три изоформи (ET-1, ET-2, ET-3). Те осъществяват своето действие чрез два класа G-протеин свързани рецептори: ендотелинов рецептор-A (ETR-A) и ендотелинов рецептор-B (ETR-B) [11, 12]. ET-1 е сред най-важните вазоконстриктори, секретирани от ендотелните клетки [13, 14]. Съществени доказателства сочат, че повишеното отделяне на силен вазоконстриктор като ET-1 лежи в основата на продължителен повишен съдов тонус при редица патофизиологични процеси, асоциирани с ендотелна дисфункция. За разлика от гореизложеното, ролята на ET-1 е доказано лимитирана в регулацията на съдовия тонус при физиологични условия и отчасти се обяснява с вероятното намаляване степента на вазоконстрикцията от действието на азотен оксид (NO), който е едновременно вазодилатор и инхибитор на ET-1 синтезата [15]. Изглежда, че именно ET-1 е най-силно свързан с патогене-

незата на глаукомата [16]. Този пептид е най-силният познат вазоконстриктор в кръвоносните съдове от среден и малък калибър [17]. Наличието на ET и техните рецептори са доказани и в следните очни тъкани: трабекуларна мрежа, цилиарно тяло, ламина криброза, ретина [18]. Смята се, че ET-1 има отношение и в оттичането на вътреочната течност през трабекуларната мрежа, а оттам и върху вътреочно-то налягане (ВОН) [7]. Има доказателства, че интравитреалната апликация на ET провокира смъртта на ганглийни клетки [19, 20].

Съдовата дисрегулация и активност на ендотелиновата система са изследвани при редица общи заболявания като артериална хипертония (АХ) със или без съпътстващ диабет [21], затлъстяване (прилагане на регресионен анализ) [22], стероидогенеза, фоликулогенеза и овулация [23], остра и хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия, множествена склероза и болест на Алцхаймер [24], хипертрофична кардиомиопатия (прилагане на регресионен анализ) [25], остра бъбречна недостатъчност, бъбречна исхемия, сърдечна недостатъчност, исхемична болест на сърцето, ангина на Prinzmetal, първична белодробна хипертензия, болест на Рейно, субарахноидна хеморагия, мигрена [26]. Регресионен анализ по отношение плазмените нива на ET-1 при пациенти с глаукома също е прилаган [16].

Цел

Тъй като в наше предходно проучване [27] на тази тема изследвахме плазмените ET-1 и ETR-A в три групи участници: здрави (N = 25), пациенти с ранен стадий (N = 22) и напреднал стадий (N = 28) на първична откритоъгълна глаукома (ПОЪГ), сега си поставихме за цел да разширим статистическата обработка на данните, като установим какви са диагностичните и прогностични възможности на двата споменати биомаркера за ранен стадий на ПОЪГ, където те биха имали практическо значение.

Материал и методи

Участниците в това проспективно проучване са пациенти на Клиниката по очни болести към Университетската „Александровска“ болница, София. Проучването представлява научен проект, финансиран от Медицински университет – София и е предварително одобрен от биоетична комисия. Всички включени в него доброволци и пациенти имат подписано съгласие за участие.

Контролната група се подбра сред здрави посетители в отделението и персонала без придружаващи очни и общи заболявания. Включващите критерии за пациентите с глаукома са със зрителна острота ≥ 0.2 , повишено ВОН над 21 mmHg, отворен ПКЪ III-IV степен по класификацията на Shaffer; фундоскопска находка за глаукомни промени; типични периметрични дефекти в зрителното поле (ЗП), кореспондиращи с тези в диска на зрителния нерв (ДЗН). Всички патологични състояния извън включващите критерии се приеха за изключващи, а така също и такива, асоциирани с повишена активност на ET-система. Единствено АХ не се обособи като изключващ фактор предвид възрастта на контингента от пациенти и невъзможността този фактор да бъде избегнат при всичките 75 човека.

При всички участници се извърши стандартен офталмологичен преглед с подробна анамнеза за очни и общи заболявания, определяне на рефракция и зрителна острота, биомикроскопия, пахиметрия, тонометрия по Goldmann, гониоскопия, индиректна фундус-биомикроскопия, компютърна периметрия – SITA Standard 24-2 на HFA II. Включиха се само достоверни периметрични изследвания, стадиращи глаукомата по клиничната система на Hodapp-Parrish-Anderson. Направи се също така и SD-OCT на двете очи с Topcon 3D OCT 2000+ (протокол Circle за определяне дебелината на перипапиларния RNFL – pRNFL, протокол Glaucoma Analysis – Macula за определяне на макулния RNFL – mRNFL). Включиха се само OCT протоколи с добро качество на сканове – над 50%, без артефакти.

От пациентите се взе венозна кръв еднократно сутрин рано от *Vena mediana cubiti* на гладно, в положение на супинация и спокойно състояние. Нивата на ET-1 и ETR-A се изработиха от лекар-лаборант чрез имуноензимен метод – ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) тип сандвич и китове: Endothelin-1 Assay Kit – IBL и Human endothelin-1 receptor (EDNRA) Elisa Kit (CASABIO).

Данните от всяка група се анализираха чрез Microsoft Excel (MS Office 2013) и статистически софтуерен пакет SPSS 17.0. Количествено данните са изразени чрез средни стойности \pm SD. Стойности за $p < 0.05$ бяха приети за статистически значими. Бяха приложени ROC – анализ, корелационен и регресионен анализ.

Резултати

Общият брой на участниците в настоящото проучване е 75 {45 – 83 години, средна възраст 63.4 ± 8.6 години, 22 (29.3%) мъже, 53 (70.7%) жени}. Контролната група включва 25 здрави доброволци (6 мъже и 19 жени, средна възраст 56.5 ± 8.8 години), групата с ранна ПОЪГ – 22 пациенти (5 мъже и 17 жени, средна възраст 66.9 ± 8.5 години), а тази с напреднала ПОЪГ – 28 пациенти (11 мъже и 17 жени, средна възраст 66.8 ± 8.46 години) [27]. Броят на жените е по-голям, вероятно поради готовността им да участват в клинични проучвания. Поради тази причина се приложи тест за независимост – Chi-Square test (χ^2 test) (Chi-Square = 2.14, df = 2, $p = 0.342$), който показва липса на сигнификантна връзка между пола и групата.

В контролната група средната стойност на плазмения ET-1 се установи 4.88 pg/mL ± 1.75 , при пациентите с ранна ПОЪГ съответно 6.33 pg/mL ± 2.38 , а при пациентите с напреднала ПОЪГ – 6.34 pg/mL ± 1.56 . След като приложихме междугрупов сравнителен анализ, открихме сигнификантна разлика между контролната група и пациентите с ранна ПОЪГ ($p = 0.029$), контролната група и пациентите с напреднала ПОЪГ ($p = 0.018$) и

липса на сигнификантна разлика между двете глаукомни групи ($p = 0.998$) [27].

Установихме, че плазменият ETR-A в контролната група е 1209.28 pg/mL ± 314.48 , при пациентите с начална ПОЪГ е 673.44 pg/mL ± 283.02 , а при пациентите с напреднала глаукомни изменения е 992.28 pg/mL ± 264.22 . Открихме статистическа значимост в плазмените концентрации на ETR-A между трите групи: контроли и начална ПОЪГ ($p < 0.001$), контроли и напреднала ПОЪГ ($p = 0.021$), както и между двете глаукомни групи ($p = 0.001$) [27].

Нашите предходни резултати, касаещи и това проучване, показаха статистически значима негативна корелация между ET-1 и някои показатели за дебелината на RNFL – Inf pRNFL ($p = 0.027$, $R = -0.256$), Inf mRNFL ($p = 0.011$, $R = -0.291$), и Total mRNFL ($p = 0.024$, $R = -0.260$). Не установихме, обаче, значима корелация между ETR-A и RNFL [27].

В настоящото проучване приложихме корелационен анализ при всичките 75 пациенти, за да установим връзка на MD и PSD с ET-1 и ETR-A. Намерихме слаба, но сигнификантна, отрицателна връзка между MD и ET-1 ($N = 75$, $p = 0.049$, $R = -0.229$). Повишаването на стойностите на ET-1 е съпроводено с понижаване на стойностите на MD, което означава, че ET-1 е свързан с глаукомната прогресия. За да обясним тази значима корелация и дали на практика тя има значение, се опитахме да построим математически модел. Използвахме следното уравнение от права линия $y = a + bx$, където y е зависима променлива (MD), a е константа, b е регресионен множител, x е независима променлива (ET-1). За да се построи математически модел, който може да обясни тази връзка, изискване е двата коефициента a и b във формулата да имат сигнификантни стойности, различни от нула. В този случай a не е статистически сигнификантна ($p = 0.638$) и не позволява да се построи модел. При приложение на същия корелационен анализ, но в отделните групи, се установиха само две значими корелаци-

онни връзки в групата на началната ПОЪГ. Едната корелация е между MD и ETR-A ($N = 22$, $p = 0.036$, $R = 0.450$), която показва, че плазменят ETR-A намалява с прогресия на глаукомните изменения, докато в същото време стойностите на MD намаляват. Другата сигнификантна връзка е между PSD и ETR-A ($N = 22$, $p = 0.046$, $R = -0.429$), която показва понижаване на плазмения ETR-A с прогресия на глаукомните изменения, докато стойностите на PSD растат. Останалите от връзките не се оказаха със статистическа значимост. Наличието на тези две значими корелации е причина за опит да се изгради математически модел. В първия пример MD е зависимата променлива, а ETR-A е независима променлива, $R^2 = 0.203$, адекватност на модела – $F(1; 20) = 5.08$, $p = 0.036$, сигнификантна константа ($p < 0.001$).

Модел в групата на ранна ПОЪГ: $MD = -4.524 + 0.003 \times ETR\ A$

Във втория пример на модела PSD е зависимата променлива, а ETR-A е независима променлива, $R^2 = 0.184$, адекватност на модела – $F(1; 20) = 4.51$, $p = 0.046$, сигнификантна константа ($p < 0.001$).

Модел в групата на ранна ПОЪГ: $PSD = 6.714 - 0.004 \times ETR\ A$

Коефициентът на детерминация R^2 отразява точност на модела и показва до каква степен измененията на зависимата променлива могат да се обяснят и са предвидими от измененията на независимата променлива. В този случай $R^2 = 0.184$ и следователно 18.4% от измененията на зависимата променлива PSD могат да се обяснят с промените на независимата променлива ETR-A.

Приложихме също така и бинарна логистична регресия и оценихме количествено следните фактори – ET-1, ETR-A и възраст. Зависимата променлива е групата, която се състои от две категории – здрави и болни с две подкатегории – ранни и напреднали изменения. Приложихме анализа за двете състояния на заболяването (Табл. 1).

Таблица 1. Бинарна логистична регресия на анализирани фактори в групата на ранната ПОЪГ. (*OR – odds ratio, 95% CI – 95% доверителен интервал)

Фактор	OR	95% CI for OR		p
Възраст (години)	1.243	1.054	1.466	0.010
ET-1 (pg/mL)	2.124	1.027	4.394	0.042
ETR A (pg/ml)	0.990	0.984	0.997	0.004

Чрез този мултифакторен анализ ние изследвахме независимото влияние на ET-1, ETR-A и възрастта върху ранните промени на ПОЪГ (Таблица 1). Стойности на $OR > 1$ показват, че с нарастване на стойностите на фактора нараства и вероятността за поява на ранни глаукомни промени. Два от изследваните фактори притежават стойност на $OR > 1$. Стойности на $OR < 1$ показват с повишаване стойностите на изследвания фактор се понижава вероятността за поява на ранна глаукома.

При прилагане на същия регресионен анализ в стадий на напреднала глаукома същите два фактора – възраст и ET-1, притежават $OR > 1$, а ETR-A притежава $OR < 1$ (Таблица 2). Всички различия показват сигнификантност и при двата регресионни анализа.

Таблица 2. Бинарна логистична регресия на анализирани фактори в групата на напреднала глаукома. (*OR – odds ratio, 95% CI – 95% доверителен интервал)

Фактор	OR	95% CI for OR		p
Възраст (години)	1.152	1.058	1.255	0.001
ET-1 (pg/mL)	1.688	1.032	2.761	0.037
ETR A (pg/mL)	0.997	0.991	0.999	0.049

Приложението на стъпков регресионен анализ обяснява влиянието на независимите променливи: ET-1, ETR-A и възрастта върху дебелината на RNFL. RNFL параметрите, които ние анализирахме, са най-сигнификантни при ранни глаукомни промени – $\ln pRNFL$ и Total mRNFL. При всички 75 участници възрастта и ET-1 сигнификантно повлияват стойностите на $\ln pRNFL - R^2 = 0.263$, адек-

ватност на модела $F(2;74) = 12.83$, възраст ($p < 0.001$), ET-1 ($p = 0.029$). Същият тест се приложи и за Inf pRNFL поотделно за двете глаукомни групи и сигнификантен модел получихме само в стадий на ранна глаукома за ET-1- $R^2 = 0.221$, адекватност на модела – $F(2; 74) = 5.66$, $p = 0.027$. Тестът се приложи

и за втория OCT параметър – Total mRNFL за всички участници и сигнификантен модел ($p < 0.001$) получихме само за възрастта – $R^2 = 0.244$, адекватност на модела – $F(2; 74) = 23.61$. Но не получихме адекватен модел за Total mRNFL в двете глаукомни групи.

Таблица 3. ROC-анализ за ранна ПОЪГ

Parameter	AUC	p	cut-off	Чувствителност	Специфичност
ET-1 (pg/mL)	0.765	0.002	7.069	0.727	0.920
ETR A (pg/mL)	0.905	<0.001	972.849	0.840	0.818

*AUC – area under the curve, cut – off – border between health and disease.

Приложихме също и ROC-анализ, за да определим диагностичните възможности на ET-1 и ETR-A за ранна ПОЪГ, стадирана по стойностите на MD (**Таблица 3**). И двата изследвани параметъра притежават сигнификантна диагностична точност за ранните глаукомни промени. При сравнителен анализ между контролната група и тази с напреднала ПОЪГ отново два параметъра имат сигнификантна диагностична възможност – ET-1 (AUC = 0.741, $p = 0.003$) и ETR-A (AUC = 0.706, $p = 0.010$). При приложение на анализа за определяне диагностичната възможност за напреднала ПОЪГ при сравняване на двете групи – ранна и напреднала ПОЪГ, само ETR-A се установи със сигнификантна диагностична възможност (AUC = 0.807, $p < 0.001$). ET-1 и ETR-A могат да бъдат използвани като диагностични биомаркери за ранни глаукомни изменения.

Дискусия

С цел да се определи връзката на плазменния ET-1 с промяна на възрастта Komatsumoto и колектив изследват нивата на ET-1 при 74 здрави доброволци (61 мъже и 13 жени) на възраст от 30 до 69 години. Всички подбрани участници са здрави, без рискови фактори, отнасящи се до артериална хипертония, затлъстяване, диабет или сърдечносъдово заболяване. Авторският колектив установява

корелационна зависимост между ET-1 и възрастта ($\text{gamma} = 0.65894$, $p < 0.05$) в групата на мъжете и изразява връзката между тях със следното линейно уравнение: $\text{ET-1} = 0.08857 \times \text{възраст} + 0.06363$. В групата на жените също се установи линейна зависимост ($\text{gamma} = 0.762$, $p < 0.002$), изразена със следното уравнение: $\text{ET-1} = 0.163091 \times \text{възраст} - 4.23$. Тези уравнения показват, че с възрастта стойностите на ET-1 се покачват и в двете изследвани групи – повече при мъжете, отколкото при жените, но техният брой в проучването е далеч по-малък за необходима достоверност на статистическите резултати [28].

Статистически установените по-високи плазмени нива на ET-1 при нашите глаукомни пациенти могат да обяснят участието на ендотелиновата система в патогенезата на глаукомните изменения. Подобни резултати са представени и от други автори. Два изследователски колектива – Chen и съавтори (2013) [16], както и Cellini и колектив (2012) [29] също получават сигнификантно по-високи стойности за плазменния ET-1 при пациенти с ПОЪГ в сравнение с контролна група. Други автори [30, 31, 32] също намират по-високи стойности при пациенти с ПОЪГ и нормотонивна глаукома (NTG), но без статистическа сигнификантност.

Сигнификантното понижаване на плазменния ETR-A е доказателство при пациен-

тите с ранна ПОЪГ, което кореспондира с повишени нива на плазмения ET-1. С прогресията на заболяването се наблюдава известно възстановяване нивата на ETR-A, докато ET-1 запазва по-високите си плазмени нива. Тези наблюдения се отнасят до някои теории, свързани с патогенезата на глаукома, които изискват по-задълбочени разсъждения [18].

Построяването на двата математически модела дава възможност да се предвидят стойностите на MD и PSD при ранна глаукома, базирано на стойностите на плазмения ETR-A. През 2013 г. Chen et al. [16] също прилагат регресионен анализ при изследване на плазмения ET-1 при пациенти с ПОЪГ, NTG и първична закритоъгълна глаукома. Корелациите на ET-1 с MD и средна дебелина на RNFL са сравнени след аджустирание на ефекта от възраст и рефракция, използвайки множествена линеарна регресия, но нито една от тях не показва сигнификантност.

От прилагането на бинарна логистична регресия ние установихме, че с всяка година, прибавена към възрастта, вероятността за поява на ранни глаукомни промени се увеличава с 1.243 пъти. Добре установено е, че глаукомата е възрастово обусловено заболяване [18], което ние доказваме още веднъж в нашето проучване. Освен това с всеки един pg/mL нарастване на плазмения ET-1 се повишава рискът за поява на ранни глаукомни изменения с 2.124 пъти. С всеки един pg/mL увеличаване концентрацията на плазмения ETR-A се понижава рискът за поява на ранна глаукома с 1% ($100\% - 99\% = 1\%$). Може да се счита, че плазмените нива на ET-1 и ETR-A са важни в ранните стадии на глаукомни стадии. Следователно тези показатели показват възможност за прилагане на ETR-A антагонисти с цел предотвратяване появата и прогресията на глаукома, както и други изследователи предлагат [18].

Асоциацията на глаукомните изменения с плазмените нива на ET-1 е дискутирана в

литературата независимо от получените вариабилни резултати [16, 18]. Нашите данни предполагат връзка в патогенезата на заболяването, но влиянието все още предстои да бъде изяснено.

ET-1 и ETR-A са важни биомаркери за много заболявания, включително глаукома. Настоящото проучване е доказателство, че тези биомаркери могат успешно да се прилагат като диагностично средство за ранните глаукомни изменения. Резултатите показват корелация между нивата им и основните периметрични индекси (MD и PSD). Въпреки че някои открития не съвпадат съвсем с вече публикувани резултати [16, 27], забележимо е, че ET-1 има роля в патогенезата и патофизиологията на глаукомата. Това би могло да бъде причина за развитието на ETR-A антагонисти за топикално приложение в лечението на ранните глаукомни изменения.

Заклучение

Резултатите от настоящото проучване показват, че ET-1 и ETR-A имат сигнификантна корелация с развитието на глаукома. Това е преобладаващо в ранния стадий на заболяването. Тези биомаркери притежават потенциал да бъдат използвани като диагностични биомаркери за ранна ПОЪГ. Всеизвестно е, че честотата на това заболяване се повишава след 45 – 50 години. От 60-годишните в общата популация, например, не всички развиват глаукома, но тези, при които се установяват високи плазмени концентрации на ET-1 и/или ниски нива на ETR-A, демонстрират съдова дисрегулация и представляват контингент с повишен риск, особено при развитие на нормотензивна глаукома. Към този момент изследването, определящо нивата на тези биомаркери, е скъп и екзотичен метод, но при повече проучвания по темата може да се превърне в бърз, евтин и рутинен тест, който да ни помага в ранната диагностика на ПОЪГ, а защо не и в нейната превенция.

References

- [1] European Glaucoma Society (EGS). Terminology and Guidelines for Glaucoma. 4th ed. 2014.
- [2] Jonas JB, Aung T, Bourne R, et al. Glaucoma. *Lancet*, 2017; 390(10108): 2183-2193.
- [3] Elbendary A, Helal R. Discriminating ability of spectral domain optical coherence tomography in different stages of glaucoma. *Saudi J Ophthalmol*, 2013; 27:19-24.
- [4] Tatham A, Mederos F. Detecting structural progression in glaucoma with optical coherence tomography. *Ophthalmol*, 2017; 124(12):S57-S65.
- [5] Soltani A, Battikh T, Jabri I, et al. A new expert system based on fuzzy logic and image processing algorithms for early glaucoma diagnosis. *Biomed Signal Proc and Control*, 2018; 40:366-377.
- [6] Ban N, Siegfried C, Apte R. Monitoring neurodegeneration in glaucoma: therapeutic implications. *Trends in Mol Med*, 2018; 24(1):7-17.
- [7] Wróbel-Dudzińska D, Kosior-Jarecka E, Łukasik U, et al. Risk factors in normal-tension glaucoma and high-tension glaucoma in relation to polymorphisms of endothelin-1 gene and endothelin-1 receptor type A gene. *J Ophthalmol*, 2015; (DOI 10.1155/2015/368792).
- [8] Kosior-Jarecka E, Wróbel-Dudzińska D, Łukasik U, et al. Plasma endothelin-1 and single nucleotide polymorphisms of endothelin-1 and endothelin type A receptor genes as risk factors for normal tension glaucoma. *Mol Vis*, 2016; 22:1256-1266.
- [9] Flammer J, Konieczka K, Flammer AJ. The primary vascular dysregulation syndrome: implications for eye diseases. *EPMA J*, 2013; 4(1):14.
- [10] Mroczkowska S, Benavente-Perez A, Negi A, et al. Primary open-angle glaucoma vs normal-tension glaucoma: the vascular perspective. *JAMA Ophthalmol*, 2013; 131(1):36-43.
- [11] Houde M, Desbiens I, D'Orléans-Juste P. Endothelin-1: Biosynthesis, signaling and vasoreactivity. *Adv Pharmacol*, 2016; 77:143-175.
- [12] Blanco R, Martínez-Navarrete G, Valiente-Soriano F, et al. The S1P1 receptor-selective agonist CYM-5442 protect retinal ganglion cells in endothelin-1 induced retinal ganglion cell loss. *Exp Eye Res*, 2017; 164:37-45.
- [13] Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*, 1988; 332(6163): 441-445.
- [14] Mikhail M, Vachon P, D'Orléans-Juste P, et al. Role of Endothelin-1 and its receptors ETA and ETB in the survival of human vascular endothelial cells. *Can J Physiol Pharmacol*, 2017; 95(10):1298-1305.
- [15] De Mey J, Vanhoutte P. End O' the line revisited: moving on from nitric oxide to CGRP. *Life Sci*, 2014; 118:120-128.
- [16] Chen H, Chang Y, Chen W, et al. Association between plasma endothelin-1 and severity of different types of glaucoma. *J Glaucoma*, 2013; 22(2):117-122.
- [17] Lyppez-Riquelme N, Villalba C, Tormo C, et al. Endothelin-1 levels and biomarkers of oxidative stress in glaucoma patients. *Int Ophthalmol*, 2015; 35(4):527-532
- [18] McGrady N, Minton A, Stankowska D, et al. Upregulation of the endothelin A (ETA) receptor and its association with neurodegeneration in a rodent model of glaucoma. *BMC Neurosci*, 2017; 18:27(DOI 10.1186/s12868-017-0346-3).
- [19] Ko A, Hyun H, Min S, et al. Endothelin-1 induces LIMK2-mediated programmed necrotic neuronal death independent of NOS activity. *Mol Brain*, 2015; 8:58 (DOI 10.1186/s13041-015-0149-3).
- [20] He S, Park Y, Yorito T, et al. Endothelin-mediated changes in gene expression in isolated purified rat retinal ganglion cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015; 56:6144-6161.
- [21] Skalska A, Pietrzycka A, Stepniewski M. Correlation of endothelin 1 plasma levels with plasma antioxidant capacity in elderly patients treated for hypertension. *Clin Biochem*, 2008; 42(4-5):358-364.
- [22] Weil B, Westby C, Guilder G, et al. Enhanced endothelin-1 system activity with overweight and obesity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011; 301(3):H689-H695.
- [23] Ervin J, Schütz L, Spicer L. Current status of the role of endothelins in regulating ovarian follicular function: A review. *Anim Reprod Sci*, 2017; 186:1-10.
- [24] Chang Ch, Wu H, Lyu R, et al. Elevate serum levels of endothelin-1 in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Clinica Chimica Acta*, 2018; 476:49-53.
- [25] Wang Y, Tang Y, Zou Y, et al. Plasma level of big endothelin-1 predicts the prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*, 2017; 243:283-289.
- [26] Jain SK, Yadava RK, Raikar R. Role of endothelins in health and disease. *J Indian Acad Clin Med*, 2002; 3:59-64.
- [27] Михайлова Б, Петкова И, Ранкова Ч, и съавт. Плазмен ендотелин-1 и ендотелин-А рецептор при първична откритоъгълна глаукома. *Глаукоми*, 2017; 6(2):26-33.
- [28] Komatsumoto S, Nara M. Changes in the level of endothelin-1 with aging. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*, 1995; 32(10):664-9.
- [29] Cellini M, Strobbe E, Gizzi C, et al. Endothelin-1 plasma levels and vascular endothelial dysfunction in primary open angle glaucoma. *Life Sci*, 2012; 91:699-702.
- [30] Nicoletta MT, Ferrier SN, Morrison ChA, et al. Effects of cold induced vasospasm in glaucoma: the role of endothelin-1. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003; 44(6):2565-2572.
- [31] Tezel G, Kass MA, Kolker AE, et al. Plasma and aqueous humor endothelin levels in primary open angle glaucoma. *J Glaucoma*, 1997; 6:83-89.
- [32] Kunimatsu S, Mayama C, Tomidokoro A, et al. Plasma endothelin-1 level in Japanese normal tension glaucoma patients. *Curr Eye Res*, 2006; 31(9):727-731.

Обективна оценка на състоянието на очната повърхност при здрави доброволци и пациенти с глаукома с помощта на корнеален кератограф Oculus 5M. Сравнително проучване

Антон Василев

Катедра по офталмология, Медицински университет – София, УМБАЛ „Александровска“

Objective assessment of ocular surface state in healthy controls and glaucoma subjects with OCULUS Keratograph 5M. A comparative study

Anton Vassilev, MD

Department of Ophthalmology, Medical University – Sofia, Alexandrovska University Hospital



Резюме

Цел: Да се извърши обективна оценка на състоянието на очната повърхност на здрави доброволци и да се сравни с това на глаукомно болни пациенти с различна давност и вид на консервативната терапия.

Материали и методи: Настоящото обсервационно проучване с напречно-срезов дизайн беше проведено в глаукомно отделение на УМБАЛ „Александровска“. Петдесет и един пациенти (30 – 65 г.) бяха разделени в две групи – здрави доброволци и глаукомно болни. В допълнение всяка от тях беше подразделена по пол и възраст. В групата с ПОЪГ бяха разгледани продължителността, видът и наличието на консервант в проведената локална терапия. Състоянието на очната повърхност беше изследвано с обективни тестове, включващи – Ширмер тест за базална секреция, неинвазивно време за разкъсване на слъзния филм и мейбография. За измерване на показателите беше използван корнеален кератограф OCULUS 5M. Получените мейбографски снимки са обработени с помощта на специализиран софтуер Image J.

Резултати: Сравнителният анализ показва по-изразено засягане и увреда на очната повърхност при пациенти с глаукома в сравнение със здравите доброволци. Очната повърхност на глаукомно болните пациенти се характеризира със значима статистически ($p < 0.05$) обективно изразена загуба на мейбомиеви жлези ($35.63 \pm 6.54\%$), намалени

Abstract

Aim: Objective evaluation of the ocular surface state in healthy controls and glaucoma subjects treated with different type of local drugs for various periods.

Materials and methods: The present observational cross-sectional study was conducted in Glaucoma department of Alexandrovska University Hospital. Fifty one patients (30-65 age) were divided into two groups – healthy and glaucoma. In addition, the groups were subdivided by age and sex. The duration, type and the presence of preservative in the local therapy were evaluated in the POAG group. The ocular surface state was investigated with objective tests such as: basal Schirmer test, Non-Invasive Break Up Time (NIBUT) and Meibography. The values of the latter were obtained with OCULUS Keratograph 5M. The acquired meibographic images were further analyzed with Image J software.

Results: The comparative analysis shows that there is more damage of ocular surface in glaucoma patients as compared to healthy subjects. The ocular surface of glaucoma patients is characterized with statistically significant ($p < 0.05$) Meibomian gland loss ($35.63 \pm 6.54\%$), reduced Schirmer values ($6.97 \pm 4.43s$) and shortened NIBUT ($8.86 \pm 5.83s$).

Conclusion: Besides the age of the patients, the duration and type of glaucoma therapy (beta blockers, carbonhydrase inhibitors or presence of benzalkonium chloride) also influence the development and severity of dry eye. The choice of local therapy seems to be critical for the state of the ocular surface and in this regard

стойности на Ширмер ($6.97 \pm 4.43s$) и скъсено неинвазивното време за разкъсване на слъзния филм ($8.86 \pm 5.83s$).

Заклучение: Освен възрастта, продължителността и видът на медикаментозната антиглаукомна терапия (бета-блокери и карбоанхидразни инхибитори; наличието на бензалкониев хлорид) също способстват за развитието на сухо око при пациенти с глаукома. Подборът на локални медикаменти има важна роля по отношение състоянието на очната повърхност и в този смисъл е важна част от комплексния подход за профилактика и лечение на сухо око при пациенти с глаукома.

Ключови думи: глаукома, сухо око, мейбография, антиглаукомна терапия

1. Въведение

Синдромът на сухо око представлява често срещано хронично многофакторно заболяване на очната повърхност, което се характеризира с очно дразнене и промени в зрителната функция [1, 2]. Състоянието може да бъде диагностицирано посредством различни апаратни и неапаратни методи, както и посредством субективното усещане на пациентите. Сред най-често използваните обективни тестове за оценка са тестът на Ширмер, слъзен обем, осмоларитет, слъзен мениск и др. [3]. Ширмер тестът се счита за златен стандарт по отношение диагностиката на очна сухота и различни вариации в методологията на провеждане позволяват да се измери количествено базалната и стимулирана слъзна продукция [4].

Стабилността на слъзния филм е съвременен показател за синдрома на сухо око, като може да бъде изследван инвазивно и неинвазивно. При неинвазивното време за разкъсване на слъзния филм (NIBUT) се избягва прилагането на флуоресцеин за разлика от класическия начин на провеждане. Това води до получаване на по-обективни резултати, тъй като се редуцира дразнещото въздействие. Според литературни данни за нормално състояние на слъзния филм се приема това, при което времето за разкъсване е над 10s [5]. Стабилността на филма е свързана с вида и количеството на съдържащите се в него ли-

it plays an important role in the complex approach for prophylaxis and therapy of dry eye disease in glaucoma subjects.

Key words: *glaucoma, dry eye, meibography, glaucoma therapy*

пиди, които влияят на повърхностното напрежение. Те се продуцират преимуществено от видоизменени мастни жлези с холокринна функция, наречени Мейбомиеви [3]. Различни промени в структурата и секреторната им способност могат да доведат до развитие на мейбомиева дисфункция, която много често е свързана с развитие на очна сухота [6]. Затова обективната оценка на тяхната морфология може да се използва при охарактеризиране на очната повърхност. За целта се прилагат различни мейбографски техники, като с нарастващо значение е безконтактната инфрачервена мейбография [7]. Получените изображения на жлезите служат за оценка на тяхната загуба, обструкция на дуктусите и др., което може да се извърши субективно въз основа на различни скали [8] или обективно с помощта на числов показател, изведен от специализиран софтуер [9, 10]. Булбарното зачервяване представлява отговор на очната повърхност по отношение на различни патогенни стимули и степента на неговата проява може да играе важна роля в оценката на различни очни заболявания [11]. Чест патогенен фактор, който причинява зачервяване, е приложението на очни капки [12].

Глаукомата представлява хронично невродегенеративно заболяване, свързано с развитието на необратими изменения на очния нерв, водещи до загуба на зрителна функция [13]. Според различни литератури данни съществува връзка между глаукомата и синдрома

на сухо око [14 – 16]. В основата си изследванията са насочени към влиянието на антиглаукомната терапия върху очната повърхност [14, 16]. В България до момента съществуват данни единствено за наличието на известна асоциация (85%) на сухото око с глаукома [17], като не се откриват данни относно състоянието на очната повърхност при тези пациенти.

Целта на настоящото изследване беше да се охарактеризира и сравни по обективни показатели състоянието на очната повърхност на здрави и глаукомно болни доброволци, да се оцени влиянието на различна по вид и продължителност консервативна глаукомна терапия.

Таблица 1. Критерии за включване и изключване

Критерии за включване:
• <i>възраст 30 – 65 години;</i>
• <i>диагноза ПОЪГ;</i>
• <i>здрави доброволци</i>
Критерии за изключване:
• <i>възраст < 30 и > 65 години;</i>
• <i>диагноза Сухо око или терапия с изкуствени сълзи;</i>
• <i>всякакъв вид очна хирургия;</i>
• <i>контактни лещи;</i>
• <i>друго очно заболяване или приложение на очни колири, различни от тези за терапия на ПОЪГ;</i>
• <i>хронични системни заболявания като алергия, атопия, захарен диабет, ревматоидни заболявания и др.</i>

2.2. Протокол на изследването

Всички пациенти бяха изследвани с обективни клинични тестове за оценка състоянието на очната повърхност. С цел да се избегне влиянието на особеностите на различните изследвания върху резултатите на другите тестове те бяха проведени в следната последователност: индекс на зачервяване, неинвазивно време за разкъсване на слъзния филм (NIBUT), мейбография, Ширмер тест с 5-минутен интервал между тях. Всички тестове бяха проведени от един и същ изследовател, като се започна първо от дясното око на субектите.

2. Материали и методи

2.1. Подбор на пациенти

В настоящото обсервационно проучване с напречно-срезов дизайн бяха включени 51 доброволци (102 очи), преминали през Очна клиника на УМБАЛ „Александровска“. Критериите за включване и изключване са представени в таблица 1. Те бяха разделени в две групи – здрави доброволци (ЗД) и пациенти с първична откритоъгълна глаукома (ПОЪГ). Допълнително здравите доброволци и пациентите бяха подразделени спрямо възрастта им (< 45 и > 45 г).

2.2.1. Индекс на зачервяване (RI)

Измерването на булбарното зачервяване беше извършено с помощта на Oculus Keratograph 5M (Oculus Optikgeröte GmbH). Пациентите гледат право напред и да фокусират върху марката в камерата, така че дискът на Плачидо се отразява върху цялата роговична площ. Апаратът заснема изображение и автоматично изчислява IR, като процесният алгоритъм е запазена информация на фирмата-производител. Измерванията бяха повторени трикратно на всяко око и средната стойност беше използвана за по-нататъшна обработка на данните.

2.2.2. Неинвазивно време на разкъсване на слъзния филм (NIBUT)

NIBUT беше измерен трикратно с помощта на същия апарат съгласно инструкциите на производителя. Резултатите бяха отразени в секунди и за допълнителна обработка беше използвана средната стойност.

2.2.3. Мейбография

Наличието на мейбомиеви жлези беше оценено с помощта на неинвазна инфрачервена мейбография с помощта на Oculus Keratograph 5M по метода, предложен от Srinivasan и сътрудници [18]. След приложение на локален анестетик (прохуметасацин hydrochloride Alcaine®) горният и долният клепач бяха евертирани и техни ИЧ изображения бяха заснети с помощта на камерата. Снимките бяха обработени с помощта на Image J 1.50i (Wayne Rasband, National Institute of Health, USA) по начина, въведен от Pult и Riede-Pult [19]. Оценката на състоянието беше извършена обективно въз основа на процентната загуба на мейбомиеви жлези (MGL%) за всеки клепач. Показателят MGL% беше изчислен по следното уравнение:

$$MGL(\%) = \frac{A_{drop-out}}{A_{total}} \cdot 100 \quad \text{Уравнение (1)}$$

където A_{total} е площта на целия клепач, а $A_{drop-out}$ е площта, в която липсват мейбомиеви жлези.

2.2.4. Ширмер тест

Базалната слъзна секреция беше измерена с помощта на Ширмер тест #2 [4] 5 минути след приложение на локален анестетик. Хартиени лентички с размери 5 × 35 mm (I-DEW tear strips, Ophthalmic Experts Ltd., Essex, UK) бяха прегънати и внимателно поставени билатерално в темпоралната 1/3 на долните клепачи. По време на провеждане на теста пациентът държи очите си затворени, за да се намали изпаряването. След 5 минути резултатите бяха отчетени в mm намокрена лентичка от мястото на прегъване.

2.3. Статистически анализ

Получените данни бяха обработени статистически (t-тест на независими извадки, Пийърсън и Спearман корелация, линейна регресия) с помощта на SPSS v19.0. Ниво на статистически значими резултати беше определена p-стойност < 0.05.

3. Резултати

3.1. Дескриптивна статистика

Таблица 2. Дескриптивна статистика на изследваните групи пациенти

Пол	Група ЗД					
	N	%	Средно	SD	Min	Max
Мъже	17	51.51	53.47	12.36	38.0	65.0
Жени	16	48.49	51.51	8.74	37.0	64.0
Общо	33	100.0	51.39	10.12	37.0	65.0
Пол	Група ПОЪГ					
	N	%	Mean	SD	Min	Max
Мъже	8	44.4	56.1	3.73	44.0	65.0
Жени	10	55.6	53.9	8.03	33.0	65.0
Общо	18	100.0	54.86	6.17	33.0	65.0

Статистически значима разлика ($p = 0.12$) не се наблюдава в средната възраст на пациентите от двете групи.

В група ЗД при възрастова граница от 45 г. броят на жените под 45 г. е девет, а тези над 45 г. са седем. При мъжете съответно седем и десет. В ПОЪГ група, жените под 45 г. са четири, а над 45 г. са шест. При мъжете от тази група броят им е съответно три и пет.

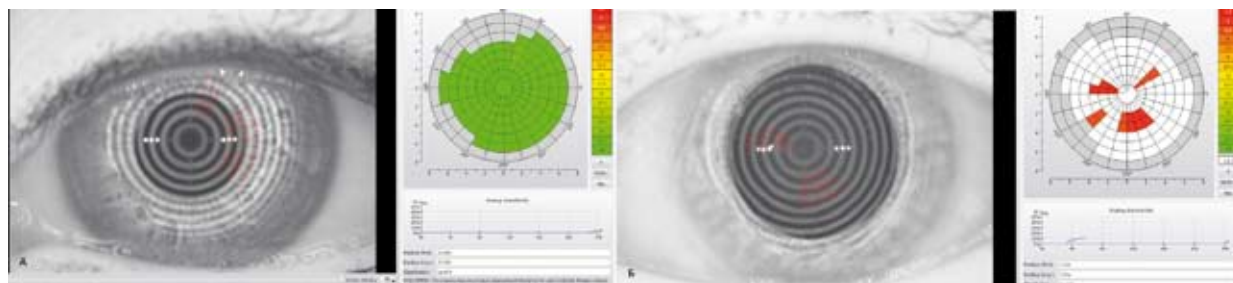
3.2. RI

Кератографът Oculus 5M позволява измерване на булбарно зачервяване в скала от 0.0 до 4.0 със стъпка 0.1. При оценка зачервяването на субектите от ЗД ($1,1 \pm 0,4$) и ПОЪГ

(1.7 ± 0.5) групи беше установена статистически значима разлика в индекса ($p < 0.01$). Не беше установена корелация между инекцията и възрастта и пола на пациентите и за двете групи ($p > 0.05$). По отношение на връзката с другите обективни показатели значима зависимост беше доказана само със стойностите на NIBUT ($r = 0,176$; $p = 0,037$) в групата на глаукомно болните пациенти.

3.3. NIBUT

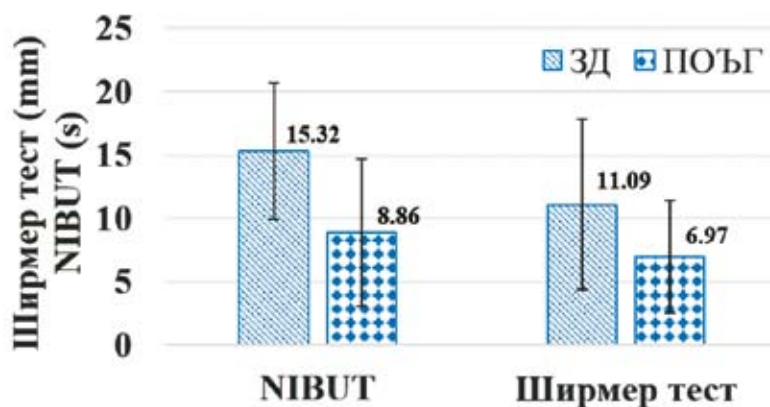
Примерни данни за измерванията на NIBUT при пациенти от двете групи са представени на фигура 1.



Фиг. 1. А- NIBUT- здрава група; Б- NIBUT – ПОЪГ група

Възрастта на пациентите е в значима корелация със стойностите на NIBUT ($p = 0.031$; $r = - 0.237$) в групата на здравите доброволци. По-силна зависимост между същите параметри беше установена в ПОЪГ

групата ($p = 0.015$; $r = - 0.394$). При съпоставка на данните за NIBUT в двете групи изследвани субекти по-ниски стойности се наблюдават за глаукомните пациенти (фиг. 2).



Фиг. 2. Средни стойности на Ширмер в mm ($p = 0.0289$) и NIBUT в секунди ($p < 0.01$).

3.4. Ширмер тест

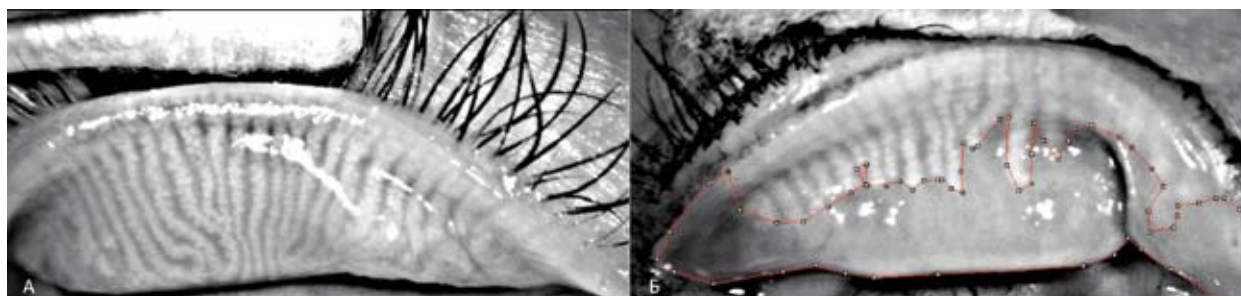
Статистическият анализ на данните показва, че в групата на здравите базалната слъзна секреция е по-висока в сравнение с тази в групата на ПОЪГ (фиг. 1).

Изследване на влиянието на половото разпределение върху стойностите на Ширмер теста установи, че при жените (средна стойност = 7.93 ± 4.53 mm) резултатите са значимо по-ниски ($p = 0.007$) от тези при мъжете (средна стойност = 11.46 ± 6.17 mm). Освен това допълнително понижаване на стойностите е

характерно при жени в менопауза (над 45 г. възраст) както в групата ЗД (7.13 ± 5.74 mm), така и в групата ПОЪГ (6.14 ± 4.73 mm).

3.5. Мейбография

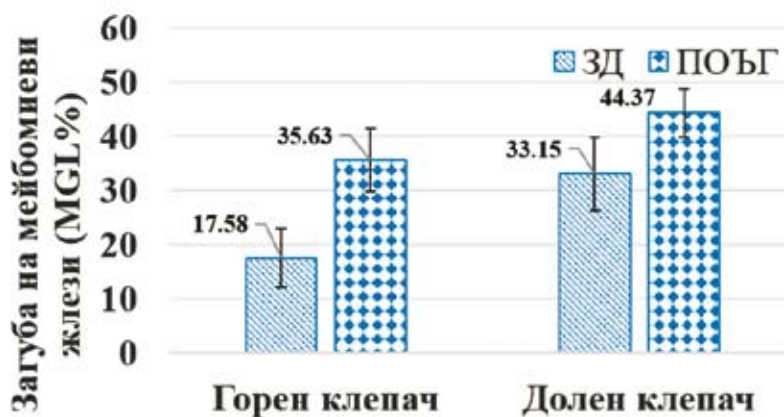
Наблюдава се статистически значима разлика в загубата на мейбомиеви жлези (MGL%) на горен ($p = 0.021$) и долен клепач ($p < 0.01$) между двете изследвани групи. Примери за мейбографските изображения са представени на фигура 3.



Фиг. 3. А – Мейбомиеви жлези на горен клепач от групата на здравите (MGL = 0%);
Б – Мейбомиеви жлези на горен клепач от групата на глаукомно болните (MGL = 47%)

Резултатите са показани на фиг. 4. Около 10% повече е тоталната загуба на жлези в

групата ПОЪГ ($42.38 \pm 13.94\%$) в сравнение с тази на ЗД ($25.13 \pm 12.28\%$).



Фиг. 4. Загуба на мейбомиеви жлези на горен и долен клепач в изследваните групи

При здравите доброволци загубата на жлези корелира с възрастта ($p = 0.028$; $r = 0.203$) и стойностите на NIBUT ($p = 0.014$;

$r = -0.296$). Освен това прави впечатление, че жени в менопауза (над 45 г.) се характеризират с по-висока загуба на жлези ($p < 0.01$;

28.07±14.73%) в сравнение с по-младите жени (12.91±6.89%). Според очакванията не се установи зависимост между загубата на Мейбомиеви жлези и стойностите на Ширмер теста. При мъжете от ЗД и ПОЪГ групи не се наблюдава статистически значима разлика в показателите ($p > 0,05$) при сравнение между индивиди под и над 45 г.

3.6. Влияние на глаукомната терапия

В групата на глаукомно болните допълнително беше изследвана зависимостта на различните обективни показатели и вида и продължителността на глаукомната терапия, като 17% от изследваните са на монотерапия

с бета-блокери, 28% – простагландини, 12% – КАИ, а останалите пациенти са на двойна, тройна или максимална комбинация. Прави впечатление, че загубата на мейбомиеви жлези има значима корелационна зависимост с вида на прилаганото лекарство и наличието на консерванти. Приложението на бета-блокери ($r = -0.401$; $p = 0.037$) самостоятелно е свързано с намаляване количеството на мейбомиеви жлези на долния клепач. В същия момент продължителността на лечението и броят на използваните медикаменти оказват влияние върху стойностите на NIBUT. Значимите корелации са представени в табл. 3.

Таблица 3. Корелационни коефициенти и р-стойности на основните клинични показатели (ЛВ – лекарство вещество, БАХ – бензалкониев хлорид; ГК – горен клепач; ДК – долен клепач

Изследван параметър	Продължителност на терапията	Брой на ЛВ	БАХ
RI	$r = 0.186$ $p = 0.035$	$r = 0.015$ $p = 0.837$	$r = 0.981$ $p < 0.001$
MGL – ГК (%)	$r = -0.187$ $p = 0.238$	$r = -0.038$ $p = 0.812$	$r = 0.159$ $p = 0.220$
MGL – ДК (%)	$r = -0.201$ $p = 0.304$	$r = -0.224$ $p = 0.354$	$r = -0.326$ $p = 0.043$
Ширмер (mm)	$r = 0.118$ $p = 0.626$	$r = -0.046$ $p = 0.326$	$r = 0.097$ $p = 0.735$
NIBUT (s)	$r = -0.327$ $p = 0.031$	$r = -0.358$ $p = 0.037$	$r = 0.063$ $p = 0.535$

Базалната секреция (Ширмер тест) е в отрицателна корелационна зависимост от приложението на карбоанхидразни инхибитори ($r = -0.532$; $p = 0.003$).

По отношение на булбарното зачервяване основно влияние оказва продължителността на терапията, както и наличието на бензалкониев хлорид в колирите.

4. Дискусия

В проведеното проучване като критерий на изключване беше използвана възраст на пациентите под 30 и над 65 години. Целта беше да се изследва голям възрастов диапа-

зон и включване на пациенти, които са подложени на локална глаукомна терапия с различна давност. Горната граница беше определена въз основа на дефиницията на Световната здравна организация (СЗО) за възрастни пациенти [20]. Тези пациенти обикновено са ко-морбидни и редица системни заболявания могат да окажат ефект върху изследваните параметри.

Сухото око се свързва основно с женския пол [21]. В настоящето проучване бяха установени по-ниски стойности на Ширмер теста при жените в групата на здравите доброволци в сравнение с мъжете. В другата група обаче не беше установена полово обусловена връз-

ка със слъзната секреция. По отношение на другите изследвани показатели също не беше установена връзка с пола на пациентите. Следователно може да се счита, че при пациенти с ПОЪГ полът не е от съществено значение за увреждане на очната повърхност.

Сравняването на резултатите за обективните показатели, оценяващи очната повърхност, при двете групи изследвани пациенти показва недвусмислена връзка между глаукомата и проявата на сухо око. Подобни резултати са представени и от други автори [22, 23]. Въпреки това патофизиологичният механизъм на тази зависимост все още не е установен [23]. Настоящите резултати показват понижени стойности на Ширмер теста и на NIBUT при пациентите от групата на ПОЪГ, което показва, че и двете форми на очна сухота могат да се проявят при тези пациенти. Най-вероятната причина за комбинацията от двете форми е свързана със загуба на мейбомиеви жлези и изсушаващ стрес, на който е подложена очната повърхност.

Булбарното зачервяване представлява неспецифичен отговор на конюнктивата и/или предната склера в резултат на вазодилатация. В настоящето проучване беше изследвана потенциалната връзка на зачервяването със заболяването глаукома, както и с приложението на съответната терапия. При здравите доброволци се наблюдават стойности за индекса на инекция в рамките на считаните за физиологични [24]. При изследваните индивиди от групата ПОЪГ се наблюдава повишаване в индекса на зачервяване. От направения статистически анализ става ясно, че това се дължи предимно на наличието на антиглаукомна терапия и по-конкретно на нейната продължителност и наличието на бензалкониев хлорид като консервант в капките. Редица проучвания показват неблагоприятното въздействие на БАХ върху очната повърхност [25,26]. В настоящето изследване резултатите показват, че бензалкониевият хлорид уврежда мейбомиевите жлези и се наблюдава корелационна зависимост със загубата на жлези на

долния клепач. Много вероятно е тази връзка да се дължи на начина на прилагане на очните капки и първият им контакт е именно с долния клепач.

Наличието на карбоанхидразни инхибитори в колирите се асоциира с по-ниски стойности на Ширмер теста, което говори за влошаване състоянието на очната повърхност и развитие на водно-дефицитна форма на сухо око. От своя страна се установи зависимост между наличието на бета-блокери и намаляване броя на мейбомиевите жлези на долен клепач, което се асоциира с евапоративна форма на сухо око. Ограничение на настоящето изследване е, че оценката на ефекта на активните вещества не е направена независимо от останалите компоненти на колирите. Въпреки това обаче подобни ефекти не се наблюдават при други медикаменти, въпреки наличието на аналогични по вид и количество консерванти. Това дава основание да се счита, че тези групи лекарства за лечение на глаукома оказват значимо влияние върху състоянието на очната повърхност.

Според настоящите резултати глаукомната терапия се оказва един от най-съществените фактори, влошаващи състоянието на очната повърхност. Подобни резултати са докладвани от други автори при изследване на пациентите с различни техники [27]. Следователно би трябвало да се обръща специално внимание на избора на глаукомна терапия с оглед състоянието на очната повърхност на пациентите, за да се гарантира по-добър комплайънс и адекватен контрол на вътреочното налягане.

5. Заключение

Състоянието на очната повърхност на здрави доброволци и глаукомно болни пациенти беше охарактеризирано с помощта на обективни методи на изследване. При сравнение на резултатите беше установено влошаване на състоянието при глаукомно болните. Основни фактори, които са отговорни за

наблюдаваните ефекти, са възрастта на пациентите, видът и продължителността на локалната терапия, наличието на консерванти.

Основна роля за влошаване на състоянието на очната повърхност играят бета-блокери и карбанхидразните инхибитори.

Литература:

- Craig, J, Nichols, K, Akpek, E, et al. TFOS DEWS II Definition and classification report. *Ocul Surf.* 2017; 15:276-283.
- Tsubota, K, Yokoi, N, Shimazaki, J, et al. New perspectives on dry eye definition and diagnosis: a consensus report by the Asia dry eye society. *Ocul. Surf.* 2017; 15(1):65-76.
- McGinnigle, S, Naroo, SA, Eperjesi, F. Evaluation of dry eye. *Surv Ophthalmol.* 2012; 57:293-316.
- Bitton, E, Wittich, W. Influence of eye position on the Schirmer tear test. *Cont Lens Anterior eye.* 2013; 37:257-261.
- Erb C. 2012. Investigation of dry eye in Glaucoma and dry eye; Uni-Med Verlag AG, 24-36.
- Arita R., Minoura I., Morishige N., Shirakawa R., Fukuoka S., Asai K., Goto T., Imanaka T., Nakamura M. 2016. Development of definitive and reliable grading scales for Meibomian gland dysfunction. *American Journal of Ophthalmology* 169, 125-137
- Ban Y, Shimazaki-Den S., Tsubota K., Shimazaki J. 2013 Morphological Evaluation of Meibomian Glands Using Noncontact Infrared Meibography; *The Ocular Surface* 11, 47-53
- Nichols JJ., Bernsten DA, Mitchell GL, Nichols KK. 2005. An assessment of grading scales for meibography images. *Cornea* 24 (4); 382-388.
- Pult H., Nichols JJ. 2012 A review of meibography. *Optometry and Vision Science* 89, 760-769
- Pult H., Riede- Pult B. 2012, Comparison of subjective grading and objective assessment in meibography; *Contact Lens & Anterior Eye* 36, 22-27
- Wu, S, Hong, J, Tian, L, Cui, X, Sun, X, Xu, J. assessment of bulbar redness with a newly developed keratography. *Optometry and Vision Science* 2015; 92:892-899.
- Baudouin, C, Barton, K, Cucherat, M, Traverso, C. the measurement of bulbar hyperemia: challenges and pitfalls. *Eur. J. Ophthalmol.* 2015; 25(4):273-279.
- Erb C., Results fo the German register for glaucoma patients with dry eye, *Glaucoma and dry eye Uni-med Verlag AG* 73-77, 2011
- Saini, M, Vanathi, M, Dada, T, et al. Ocular surface evaluation in eyes with chronic glaucoma on long term topical antiglaucoma therapy. *Int J Ophthalmol* 2017; 10:931-938.
- Yuksel, N. Evaluation of ocular surface disease associated with glaucoma patients. *Eur. Ophthal Rev.* 2013; 7(2):81-83.
- Aptel, F, Labbe, A, Baudouin, C, et al. Traitement du glaucome, conservateurs et surface oculaire. *J Francais d'Ophthalmol.* [Treatment of glaucoma, preservatives and ocular surface] 2014; 37(9):728-736.
- Шандурков, И. Сухо око- диагностични методи и съвременни тенденции на лечение. Стено, Варна 2011.
- Srinivasan, S, Menzies, K, Sorbara, L, et al. Infrared imaging of meibomian gland structure using a novel keratograph. *Optom Vis Sci.* 2012; 89:788-794.
- Pult, H, Riede-Pult, BH. Non-contact meibography: keep it simple but effective. *Cont Lens Anterior Eye.* 2012; 35:77-80
- WHO, Definition of older and elderly person, [Internet] Geneva, Switzerland: World Health Organization 2010 [cited 2017 Nov 29], available from <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/index.html>
- Sullivan, DA, Rocha, EM, Aragona, P, et al. TFOS DEWS II Sex, gender and hormones report. *Ocul Surf* 2017; 15: 284-333.
- Gomes, JA, Azar, DT, Baudouin, C, et al. TFOS DEWS II iatrogenic report. *Ocul Surf.* 2017; 15:516-543.
- Steven, P, Cursiefen, C. Glaukom und trockenes Auge: aktueller Zustand und Zukunftsperspektiven [Glaucoma and dry eye: current state and future perspectives], *Der Ophthalmologe*, 2013; 110:1155-1159.
- Downie, LE, Keller, PR, Vingrys, AJ. Assessing ocular bulbar redness: a comparison of methods. *OPthalmic and Physiological oprics* 2016; 36:132-139.
- Pisella PJ, Poulouen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication *Br J Ophthalmol* 86, 2002; 418-23
- Badouin S, Pisella PJ, Fillacier K et al. Ocular Surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs; human and animal studies. *Ophthalmology* 106; 1999; 556-63
- Arita, R, Itoh, K, Maeda, S, et al. Comparison of the long-term effects of various topical antiglaucoma medications on Meibomian glands. *Cornea* 2012; 31:1229-1234.

Темп на прогресия при първична откритоъгълна глаукома

С. Костянева-Желинска, М. Конарева-Костянева, М. Атанасов

Катедра по очни болести, Медицински университет – Пловдив

Rate of progression in primary open angle glaucoma

S. Kostianeva-Zhelinska, M. Konareva-Kostianeva, M. Atanassov

Department of Ophthalmology, Medical University – Plovdiv



Резюме:

Цел: Да се оцени темпът на прогресия при лекувани пациенти с първична откритоъгълна глаукома (ПОЪГ).

Методи: Проучването включва 60 очи на 32 пациенти с ПОЪГ (11 мъже и 21 жени, средна възраст при започване на лечението – 59.2 ± 8.9 години). Посредством компютърен периметър Humphrey Field Analyzer (програма 30-2) е изчислен темпът на прогресия на функционалните глаукомни промени като криви на показателя Mean Deviation (MD) във времето. Средният период на проследяване е 7.94 ± 2.35 години. Всички статистически анализи са осъществени със SPSS v. 22.0.

Резултати: Средната стойност на MD в началото на проучването е -10.25 ± 8.56 dB и MD по-голямо от -15 dB се наблюдава при 17 очи. Тридесет и четири очи (56,7%) показват негативна крива на стойностите на MD. При 43% от всички изследвани очи няма никаква прогресия. Средната стойност на темпа на прогресия с негативна крива (в децибели за година) е -0.67 ± 0.6 dB/год. (варира между -0.03 и -2.33 dB/год.). Степента на прогресия не зависи от базовата стойност на MD. Няма никаква корелация на възрастта както с темпа на прогресия, така и с изходната стойност на MD.

Заклучение: Има широка гама от темпове на прогресия при лекувани пациенти с първична откритоъгълна глаукома. При 2/3 от лекуваните очи се наблюдава прогресия.

Abstract:

Purpose: To evaluate the rate of progression (RoP) in treated patients with primary open angle glaucoma (POAG).

Methods: Sixty eyes of 32 glaucoma patients (11 male and 21 female, with mean age in the beginning of the follow up 59.2 ± 8.9 years) were enrolled in the study. Using Humphrey field analyzer (program 30-2) the visual field progression rates were calculated as slopes of mean deviation (MD) over time. The mean follow up period was 7.94 ± 2.35 years. All statistical analyses were performed using SPSS v. 22.0.

Results: Mean MD at the start of the study was -10.25 ± 8.56 dB and MD over -15 dB was observed in 17 eyes. Negative slope of MD values showed 34 eyes (56,7%). In 43% of all the examined eyes no progression was observed. The mean value of RoP (decibels per year) with negative slope was -0.67 ± 0.6 dB/year (ranging from -0.03 to -2.33 dB/year). RoP was independent of the baseline MD. There was no correlation between RoP and age and between baseline MD and age.

Conclusion: There was a wide range of progression rates in treated patients with primary open angle glaucoma. We observed progression in 2/3 of all of the treated eyes.

Въведение

Прогресия на заболяване означава промяна на болестното състояние във времето като функция на болестния процес и ефекта

от провежданото лечение (1). Естественият ход на откритоъгълната глаукома е прогресивен, но прогресията е вариабилна, индивидуална и зависи от типа глаукома.

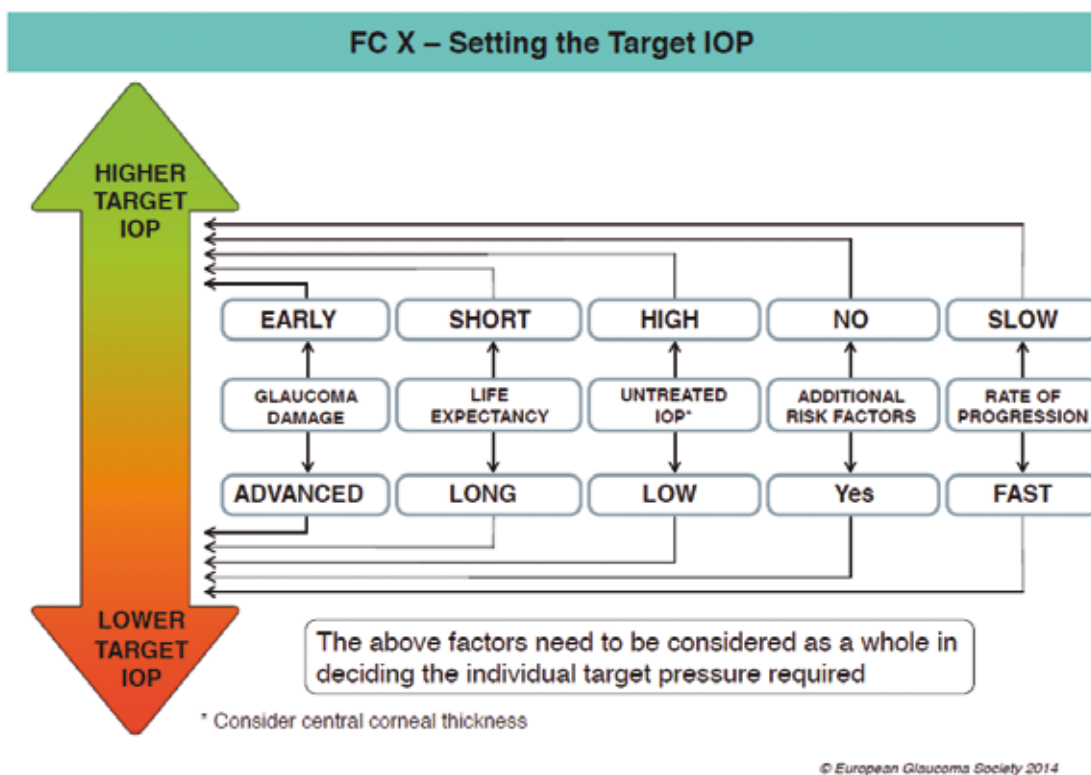
В клиничната практика не е достатъчно да се определят и предвидят пациентите, които ще прогресират. Прогресията трябва да се измери, защото само тогава могат да се вземат правилни и ефективни решения за глаукомното лечение. (2, 3, 4).

Какво всъщност е Rate of progression (RoP)? Това е степен, скорост или темп на прогресиране на заболяването. Определянето на темпа на прогресия има огромно значение за прогнозиране на развитието на глаукомния процес, за определяне на таргетното налягане на пациента, както и за промяна на поведението при глаукомно болния.

Не всички пациенти прогресират с една и съща скорост (2, 3). RoP значително вари-

ра и се различава дори сред пациенти с един и същ вид глаукома. Скоростта на прогресия е индивидуално различна, като се счита, че един на пет пациенти са стабилни в рамките на 20 години, но въпреки това и при тях се наблюдава минимална прогресия. Най-стръмен наклон на прогресия се наблюдава при нелекувани болни, и то такива с ексфолиативна глаукома. Скоростта на прогресия при лекуваните очи е по-малка от тази при нелекуваните (5).

RoP е намерило място в Европейското ръководство за глаукома от 2014 (4) сред препоръките за определяне на таргетното налягане. Фиг. 1. онаглеждава това.



Фиг. 1. Определяне на таргетното налягане според Европейското ръководство за глаукома от 2014.

Дори при лекувани болни се наблюдава широк диапазон на скорост на прогресия от 0 dB/за година до 11 dB/за година, като средните стойности най-често са между 0.6 и 0.8 dB за година (6).

Скоростта на прогресия се изчислява като индекс на влошаване за единица време. За тази цел се използват периметричните показатели Mean Deviation (MD) или VFI (Visual Field Index). VFI дава процента (%)

на съществуваща функция (на функциониращо поле) – нормално е 100%, а при прагова чувствителност „0“, VFI е 0%. Функционалната RoP се измерва в децибели (MD) или процент (VFI) за година. Най-общо VFI се съотнася към MD: 1%/год. = 0.3 dB/год. RoP **-1 dB/год.** (или $\geq 3\%/год.$) може да доведе до значителна загуба на качеството на живот (QoL) почти във всяка възраст (7). За бавна прогресия говорим, когато имаме влошаване на MD с **< 0,5 dB/год.** или на VFI с **1%/год.** Глаукомната прогресия е почти 10 пъти по-бърза от нормалната степен на възрастово намаление на зрителната функция, която е средно 0.07 dB/год. Счита се, че при лекувани глаукомно болни тя е средно 0.6 dB/год., а при нелекувани болни – 1.1 dB/год. (8, 9, 10).

За да се определи RoP, са необходими няколко години (дори ако са извършени изследвания на зрителното поле 3 пъти на година, както се препоръчва понастоящем). Според А. Heijl (11) възрастово-функционалната диаграма е много полезна за проследяването и лечението на глаукомните пациенти. Такава диаграма може да се използва за определяне на риска от сериозни периметрични загуби в бъдеще, дава ни информация дали пациентът се нуждае от по-интензивна терапия (и по-често проследяване), както и за ефекта от променената терапия. Твърдения, че снижение на ВОН с 2 mmHg води до намаление на прогресията с 30%, са доказани от резултатите на големи проспективни проучвания, посветени на взаимовръзката ВОН/риск от прогресия (12, 13, 14, 15).

Глаукомната прогресия в зрителното поле е най-често линейна, така че ако са направени достатъчно изследвания на зрителните полета, вероятните резултати могат да се предвидят (2, 4). Нашите знания за възрастта на пациента, нивото на зрителна увреда и измерена скорост на прогресия (RoP) дават

възможност да се предвиди бъдещото развитие на заболяването (16).

Цел

Да се оцени темпът на функционална прогресия при първична откритоъгълна глаукома.

Материал и методи

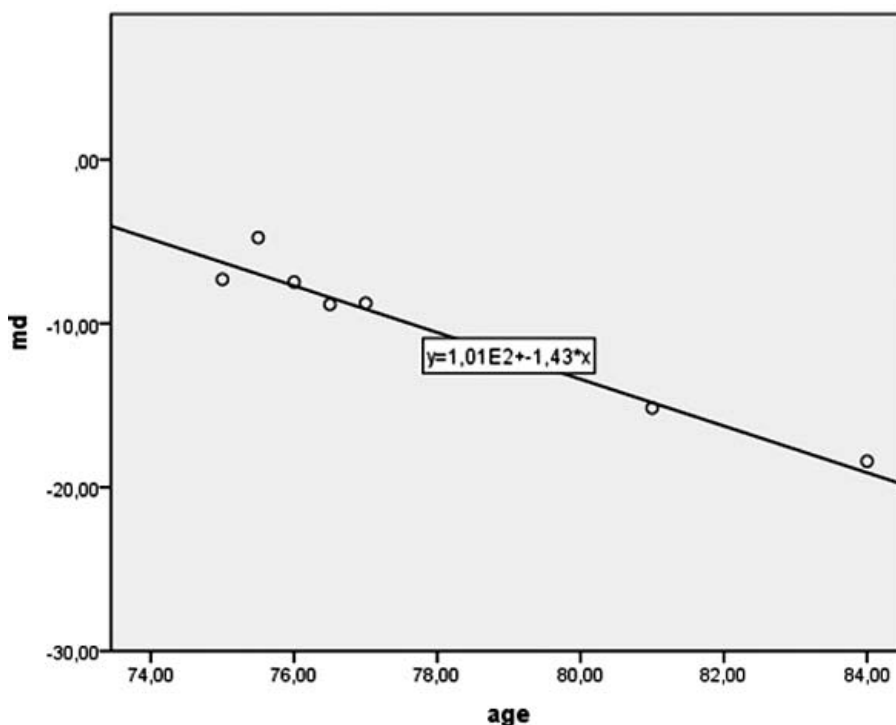
Обект на изследване са 60 очи на 32 лекувани болни с ПОЪГ (11 мъже и 21 жени), проследени за период от 7.9 год.

Включените пациенти с ПОЪГ са изследвани след взето информирано съгласие с рутинни и специални офталмологични методи. Снета е подробна анамнеза за очни и общи заболявания, определена е зрителна острота и рефракция, извършена е тонометрия по Голдман, биомикроскопия и ндиректна офталмоскопия (с +90 D леща и биомикроскоп при мидриаза), направена е пахиметрия и гониоскопия. На всички пациенти се направи и стандартна автоматична периметрия (САП).

САП е извършена с апарат *Humphrey Field Analyzer II (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA)*. Използваната програма е 30-2 и Full Threshold стратегия. Подбрани са само достоверни периметрични изследвания с фалшиво позитивни и фалшиво негативни отговори < 33% и загуба на фиксация < 20%.

Средната стойност на чувствителността на зрителното поле се изчислява от софтуера на машината и се представя като средно отклонение (MD), стандартно отклонение на модела (PSD) и VF индекс (VFI).

За определяне темпа на прогресия е анализиран глобалният индекс MD. Използвана е диаграма на абсцисата, на която се нанася възрастта на пациента (години), а на ординатата – MD (dB) на изследваното око.



Фиг. 2. Диаграма, използвана за определяне на RoP на всяко изследвано око

Периметричните изследвания са класифицирани като глаукомни съгласно критериите на Hoddap-Parish-Anderson:

- glaucoma hemifield test – извън норма
- комбинация от три или повече некраеви точки в локализация, типична за глаукомен дефект, всички с понижена чувствителност на графиката pattern deviation със степен на вероятност $p < 5\%$ и поне една с понижена чувствителност на графиката pattern deviation със степен на вероятност $p < 1\%$
- PSD с честота, по-малка от 5%, сред здравата популация

Всички депресирани точки трябва да са разположени от едната страна на хоризонтал-

ния меридиан и да са класифицирани извън нормалния обхват (извън нормалните граници). Дефектите трябва да бъдат потвърдени най-малко от два теста.

Всички статистически анализи са осъществени със SPSS 22.0. и е използван корелационен анализ.

Резултати

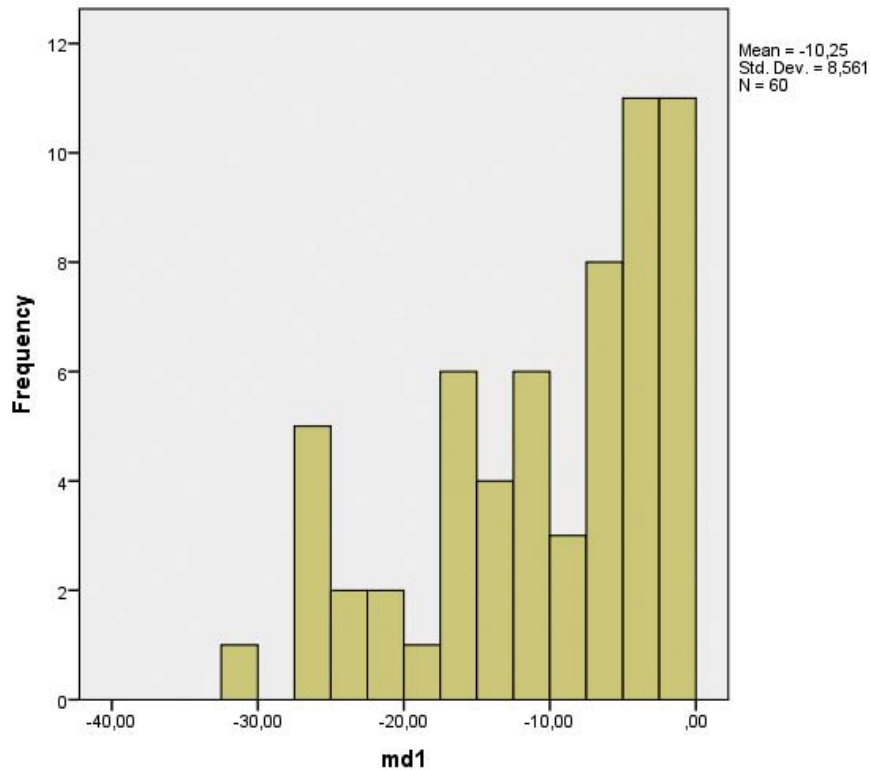
Проследени са 32 лекувани пациенти с ПОЪГ за период от 4 до 12 год. със среден период на проследяване 7.94 ± 2.35 год. На Таблица 1. е представено половото и възрастовото разпределение на проследените болни.

Таблица 1. Разпределение на проследените болни с ПОЪГ по пол и възраст

Пол	N болни	N Очи	Възраст в началото на лечението			
			Mean	SD	Min	Max
Мъже	11 (34 %)	19	58.0	10.7	37	77
Жени	21 (66 %)	41	59.9	8.09	45	76
Общо	32	60	59.2	8.9	37	77

Темпът на функционалната прогресия е изчислен като наклон във времето на Mean deviation (MD) – средното отклонение, изчислявано от автоматичния компютърен периметър Humphrey analyzer. За осъществяването на периметричното изследване е използвана програмата 30-2. В зависимост от заложения критерий (Mean deviation) при влошаване на MD с -2dB/година темпът на прогресия е бърз, а при влошаване на MD с $< 0,5\text{ dB/година}$ – бавен. Позовавайки се на други автори, подразделяне на RoP може да стане по следния начин: $\text{RoP} < -0.3\text{ dB/год.}$ – бавна прогресия, $\text{RoP} > -0.3\text{ dB/год.}$ и $< 1\text{ dB/год.}$ – умерена прогресия, $\text{RoP} > 1\text{ dB/год.}$ – бърза прогресия.

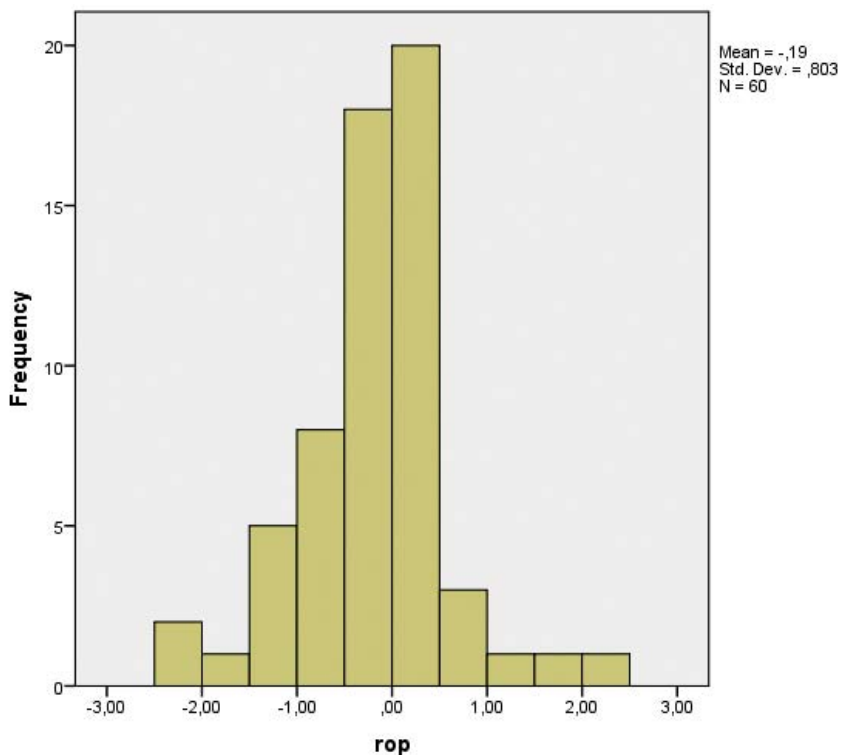
В проследяването са включени както новооткрити пациенти с назначено лечение, така и пациенти, при които глаукомата е установена и е започнато лечение преди период от 1 до 4 години. При старта на проследяване в начален стадий на ПОЪГ са (MD $< -6\text{dB}$) – 26 очи, в еволутивен (MD от -6dB до -12 dB) – 13 очи и в прогресивен (MD $> -12\text{dB}$) – 21очи. Средното MD в началото на проучването е $-10.25\pm 8.56\text{dB}$, като 17 очи (28.3%) са с MD по-голямо от -15 dB . На Фиг. 3. е представена хистограма на MD на наблюдаваните очи в началото на проследяването.



Фиг. 3. Хистограма на MD на наблюдаваните очи в началото на проследяването

В началото на проучването 43 очи (71.7%) са показали MD по-малко от -15 dB , а 17 очи (28.3%) са имали MD $> -15\text{ dB}$. Счита се, че при MD, надвишаващо 15 dB , засегнатото око навлиза в „зоната на опасност“ и е със значително намалена зрителна функция.

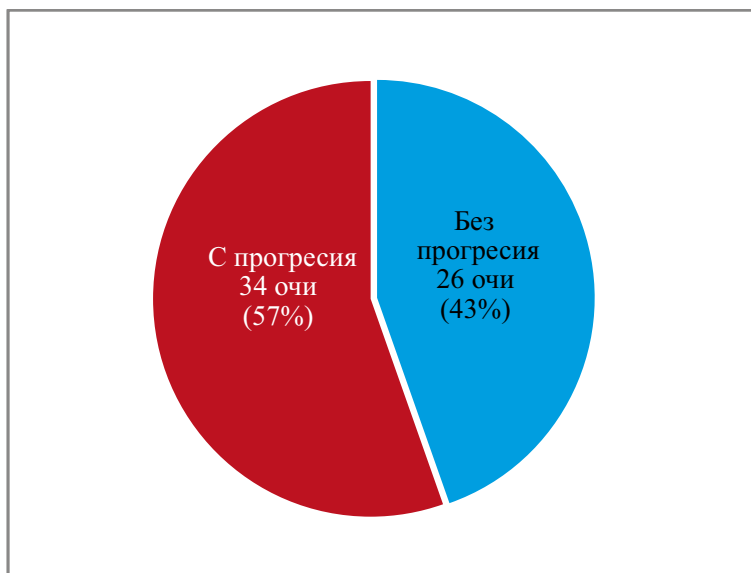
В настоящето проучване установяваме, че при 72% от пациентите ($n = 23$) има прогресия на заболяването в едното око или в двете очи. Средната скорост на прогресия (RoP) във всички проследени очи с ПОЪГ ($n = 60$) е $-0,2\pm 0.8\text{ dB/година}$. Фиг. 4. представя хистограма на RoP на всички проследени очи с ПОЪГ.



Фиг. 4. Хистограма на RoP на проследените лекувани пациенти с ПОЪГ

Както се вижда от представената хистограма, при 43% от всички изследвани очи няма никаква прогресия. Фиг. 5. онагле-

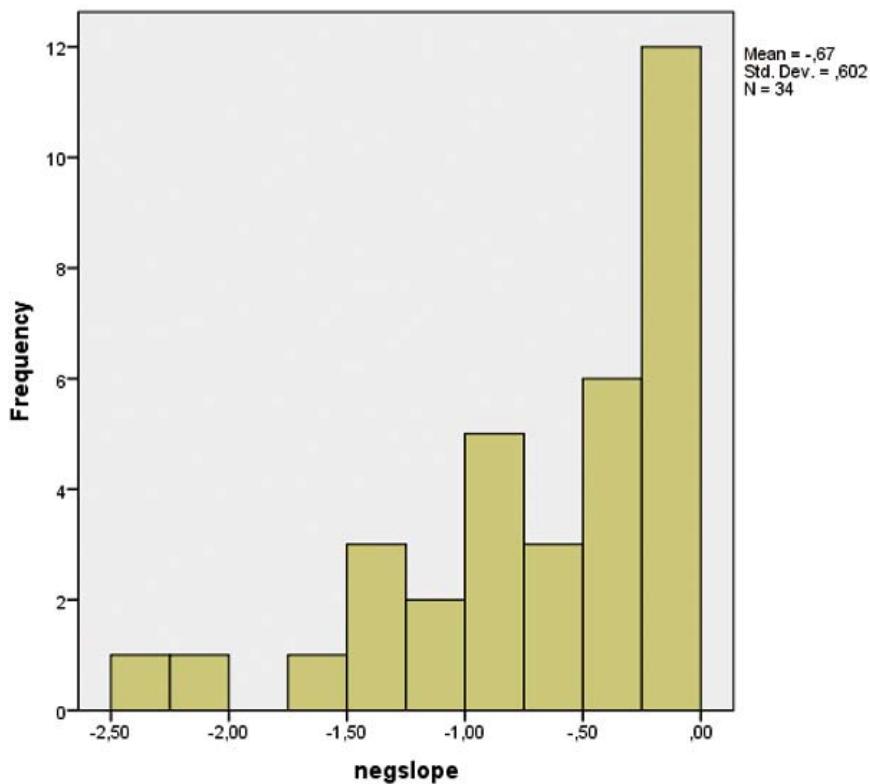
два относителния дял на очите с ПОЪГ, при които се наблюдава прогресия (57% от всички включени очи в проучването).



Фиг. 5. Лекувани очи с ПОЪГ със и без прогресия

При 34 очи (56.7%) се наблюдава негативен наклон на стойностите на MD (т.е. отрицателен RoP, показващ реална прогресия). Средната стойност на темпа на прогресия с

негативен наклон е -0.67 ± 0.6 dB/год., като варира между -0.03 и -2.33 dB/год. Фиг. 6. представя разпределението на очите с негативен наклон на прогресия.



Фиг. 6. Разпределение на очите с ПОЪГ, които показват негативен наклон на прогресия.

Не се установява корелация между следните показатели:

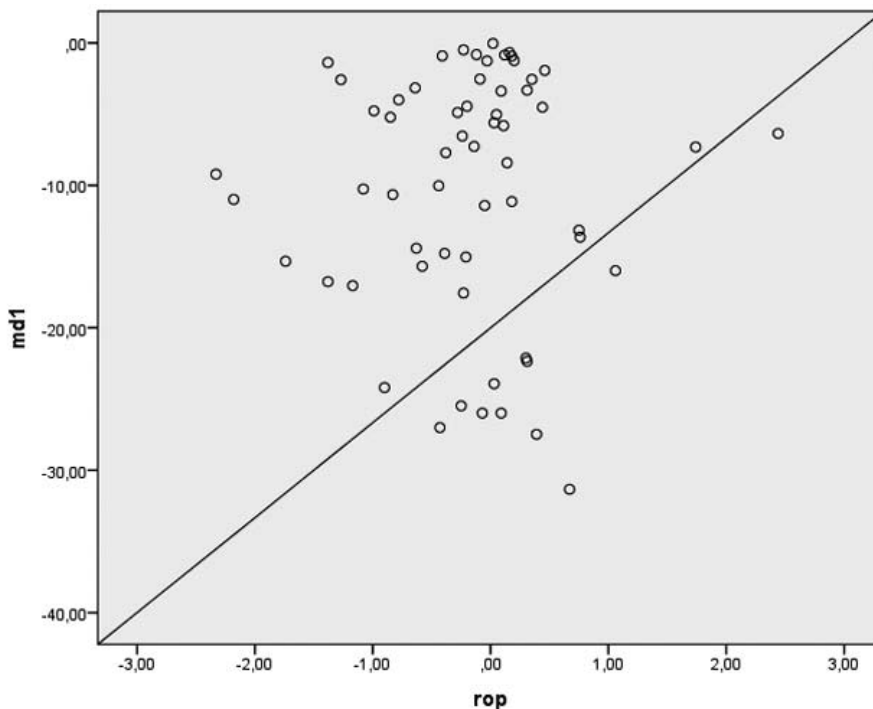
RoP и MD ($R = -0.003, P = 0.984$)

RoP и възраст ($R = 0.165, P = 0.207$)

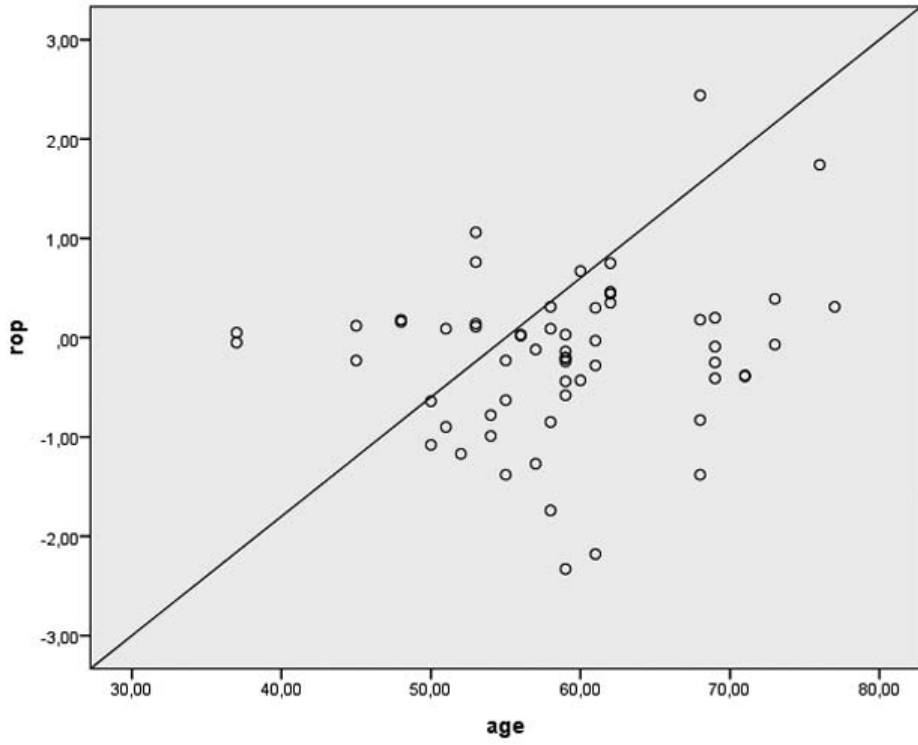
MD и възраст ($R = -0.191, P = 0.144$)

Негативен RoP и възраст ($R = 0.145, P = 0.801$)

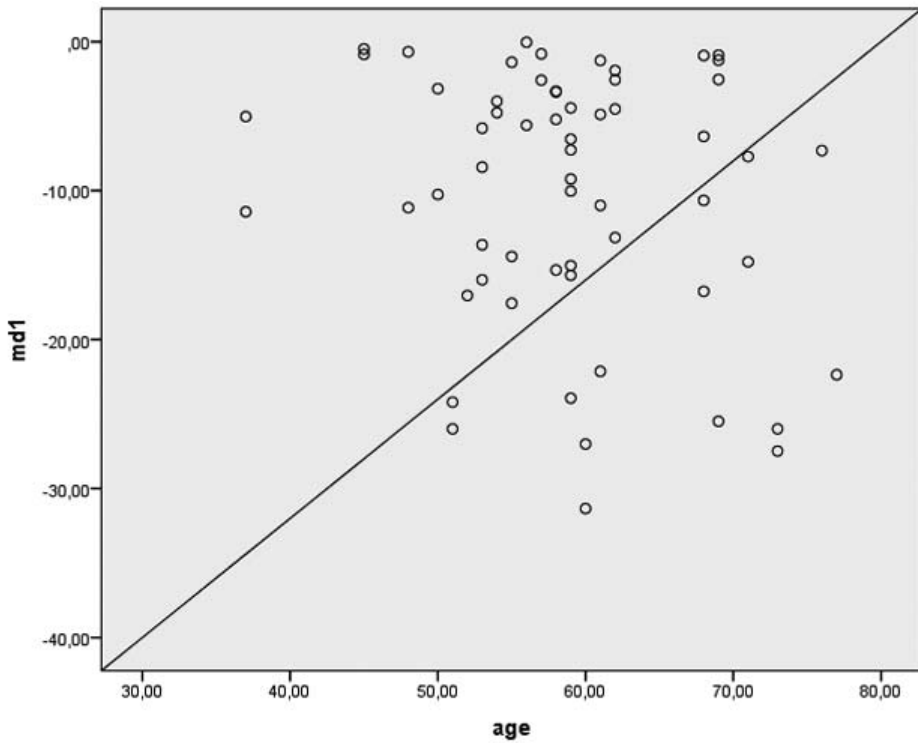
Следващите фигури представят горизонталните корелации:



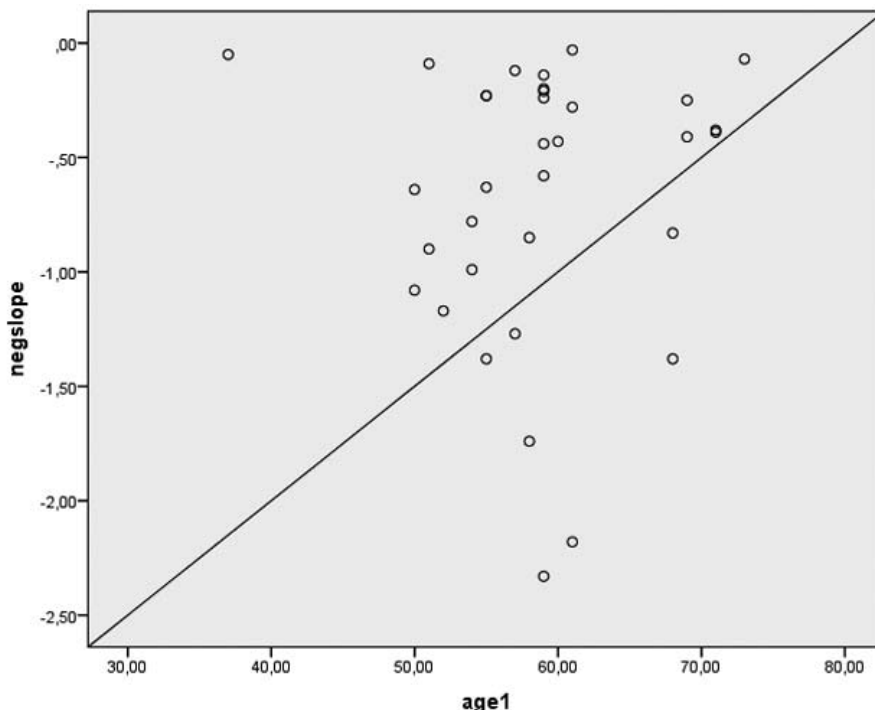
Фиг. 7. Корелационна зависимост между RoP и първоначалното MD



Фиг. 8. Корелационна зависимост между RoP и възрастта в началото на проследяването



Фиг. 9. Корелационна зависимост между първоначалното MD и възрастта



Фиг. 10. Корелационна зависимост между RoP с негативен наклон и възрастта

Обсъждане

В настоящето проучване се наблюдава широка гама от темпове на прогресия – от липса на прогресия до -2.33 dB/год. Установяваме, че за период близо 8 години с различен темп на реална прогресия са приблизително 57% от лекуваните очи с ПОЪГ. Това наблюдение съответства на резултатите от проучването Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT), които показват, че след средно 8-годишно проследяване на лекувани глаукомни пациенти 59% от тях имат категорична прогресия, при това повечето от тях при всяка визита са имали ВОН в статистички приетите нормални стойности (17).

Съществуват проучвания, които доказват много по-нисък процент на реално прогресиращите очи, лекувани за ПОЪГ: De Moraes et al. и кол. при проучване върху прогресията на зрителните функции при лекувани глаукомно болни установяват, че 29% от тях прогресират (средно -1 dB/год.) (18). Подобен резултат (30,7%) съобщават и изследователите на Canadian Glaucoma Study за период на проследяване 5.3 год. (15).

Средната стойност на темпа на прогресия с негативен наклон за ПОЪГ е -0.64 ± 0.54 dB/год. Тази стойност, установена в настоящето проучване, попада в установения от други автори диапазон (-0.6 dB/год. – -0.8 dB/год.) (6). Този темп на намаление на зрителната функция надвишава десетократно нормалната скорост на възрастовото намаление на зрителната функция, която е около -0.07 dB/год. (8,9,10).

За разлика от нашите резултати Chauhan и съавт., както и De Moraes и съавт. наблюдават по-нисък темп на прогресия в проследените глаукомно болни: съответно -0.35 dB/год. и -0.45 dB/год. (18,19). Липса на прогресия се наблюдава общо при 64.6% от случаите с ПОЪГ. Възможното обяснение за този висок процент непрогресиращи пациенти с ПОЪГ е, че се диспансеризират и лекуват с антиглаукомна терапия пациенти, които нямат глаукома.

В нашето проучване корелационният анализ показва липса на взаимовръзка между темпа на прогресия и възрастта, както и между темпа на прогресия и първоначално установената стойност на MD, което може да се

интерпретира по следния начин: възрастта и стадият на заболяването не са предиктори на прогресия на ПОЪГ. Това не съответства на наблюденията на други автори, че възрастта, стадият на глаукома, както и ВОН са предсказващи фактори за RoP (20). Според нас причината да не се установи връзка между RoP и стадия на ПОЪГ се крие в невъзможността САП да осъществи допълнително намаление на MD при стойности на MD, надхвърлящи -20 dB. По отношение на взаимовръзката възраст/юстаций на заболяване съществува строга линейна регресия – в по-напреднала възраст се открива нисък показател MD първоначално, т.е. по-напреднал стадий на глаукома.

Изводи

Темпът на прогресия при лекувани пациенти с първична откритоъгълна глаукома варира в широк диапазон. При 2/3 от лекуваните очи с ОЪГ се наблюдава прогресия. Темпът на прогресия при ОЪГ е независим от възрастта и от стадия на заболяването в на-

чалото на проследяването, определен от периметричния индекс MD.

Заклучение

Общопризнато е, че глаукомата прогресира, дори при правилно лекувани пациенти, но в клиничната практика рядко се изчислява скоростта на прогресия. Значението на този показател е от изключителна важност за поведението при глаукомно болните. В ръководството на Европейското глаукомно общество темпът на прогресия се посочва като неоспорим фактор за определяне на таргетното вътреочно налягане. При бърз темп на прогресия таргетното налягане трябва да бъде по-ниско, с провеждане на агресивна антиглаукомна терапия или преминаване към хирургично лечение. Определянето на темпа на прогресия не е еднократен акт и изисква продължителен период на проследяване на глаукомно болните. За да се изясни кривата на развитие на заболяването, са необходими многократни изследвания в продължение на няколко години.

Литература:

- Camargo and Kim. Disease Progression Modeling. Encyclopediq of system biology.2013.
- Heijl A. AIGS. Singapore, 2007.
- Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M, Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. Arch Ophthalmol 2002; 120(10): 1268-79.
- Chauhan B.C., Garway-Heath D.F., Gofii F.J. Practical recommendations for measuring rates of visual field change in glaucoma. Br J Ophthalmol. 2008; 92:569-573.
- Wilson MR1, Kosoko O, Cowan CL Jr, Sample PA, Johnson CA, Haynatzki G, Enger C, Crandall D. Progression of visual field loss in untreated glaucoma patients and glaucoma suspects in St. Lucia, West Indies. Am J Ophthalmol. 2002 Sep; 134(3):399-405.
- Heijl A, ARVO Abstract 1155, IOVS 2008
- Wesselink C, Stoutenbeek R, Jansonius NM. Incorporating life expectancy in glaucoma care. Eye (Lond). 2011 Dec; 25(12):1575-80. doi: 10.1038/eye.2011.213. Epub 2011 Sep 9.
- Heijl A, Lindgren G, Olsson J. Normal variability of staticperimetricthreshold values across the central visual field. Arch Ophthalmol. Nov 1987; 105(11):1544-1549.
- Haas A, Flammer J, Schneider U. Influence of age on the visual fields of normal subjects. Am J Ophthalmol. Feb 15 1986; 101(2):199-203.
- Heijl A, Bengtsson B, Hyman L, Leske MC. Natural history of open-angle glaucoma. Ophthalmology. Dec 2009; 116(12):2271-2276.
- Heijl A. Safe and unsafe zones in the glaucoma age-function diagram, Summary, Congress of EGS, Barcelona, Spain, March 3-6, 2011
- Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. Arch Ophthalmol. Jan 2003; 121(1):48-56.
- Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol. Jun 2002; 120(6):714-720; discussion 829-730.
- Miglior S, Pfeiffer N, Torri V, Zeyen T, Cunha-Vaz J, Adamsons I. Predictive factors for open-angle glaucoma among patients with ocular hypertension in the European Glaucoma Prevention Study. Ophthalmology. Jan 2007; 114(1):3-9.
- Chauhan BC, Mikelberg FS, Balazsi AG, LeBlanc RP, Lesk MR, TRate of Progressione GE. Canadian Glaucoma Study: 2. risk factors for the progression of open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol. Aug 2008; 126(8):1030-1036.
- Bengtsson B, Patella VM, Heijl A. Prediction of glaucomatous visual field loss by extrapolation of linear trends. Arch Ophthalmol. Dec 2009; 127(12):1610-1615.
- Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Dong L, Yang Z. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. Ophthalmology. Nov 2007; 114(11):1965-1972.
- De Moraes CG1, Juthani VJ, Liebmann JM, Teng CC, Tello C, Susanna R Jr, Ritch R. Risk factors for visual field progression in treated glaucoma. Arch Ophthalmol. 2011 May; 129(5):562-8.
- Chauhan BC1, Mikelberg FS, Artes PH, Balazsi AG, LeBlanc RP, Lesk MR, Nicoleta MT, Trope GE; Canadian Glaucoma Study Group. Canadian Glaucoma Study: 3. Impact of risk factors and intraocular pressure reduction on the rates of visual field change. Arch Ophthalmol. 2010 Oct; 128(10):1249-55.
- Heijl A., Buchholz P., Norrgren G., Bengtsson B. Rates of visual field progression in clinical glaucoma care. Acta Ophthalmol 2013; 91: 406-412.

Морфологичен анализ и оценка на филтрационната възглавничка след трабекулектомия с предно-сегментна оптична кохерентна томография

Р. Кермедчиева, М. Конарева – Костянева, Н. Стоянова

Катедра „Очни болести“, Медицински университет – Пловдив

Morphologic Analysis and Evaluation of Filtering Blebs after Trabeculectomy with Anterior Segment Optical Coherence Tomography

R. Kermedchieva, M. Konareva-Kostianeva, N. Stoyanova

Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Medical University, Plovdiv



Резюме.

Цел: Да се извърши морфологичен анализ и оценка на филтрационната възглавничка при пациенти след трабекулектомия със или без имплант, като се вземе предвид давността на операцията, възрастта и пола.

Материал и методи: Анализираме постоперативни резултати на група от 43 пациенти, 59 очи с глаукома, на които е извършена трабекулектомия със/без имплант. Оцени се структурата на стената на филтрационната възглавничка с предно-сегментна оптична кохерентна томография (AS-OCT). Прямо стойностите на ВОН се определиха: функционираща филтрационна възглавничка с ВОН ≤ 18 ммHg без медикаментозна терапия, нефункционираща с ВОН > 18 ммHg със или без терапия и с ВОН < 18 ммHg с терапия.

Резултати: По отношение на функцията на възглавничките 42% ($N = 25$) се определиха като функциониращи и 58% ($N = 34$) като нефункциониращи. Подгрупата без терапия показва по-висока стойност на ВОН от групата с терапия и разликата е статистически значима, $p < 0.001$.

При 18 очи има Express implant, при 7 очи – Ologen, и 34 очи са без имплант. Съпоставката на средната стойност на ВОН в трите групи показва статистически значима разлика, $p = 0.026$. Средната стойност на ВОН е значимо по-висока при групата с Express от тази на групата с Ologen импланти. Разпределението спрямо двата основни вида филтрационни възглавнички е както следва: 8 (13.6%) – плътни (uniform) и 51 (86.4%) – мултиформени (multiform). Сред възглавничките от тип multiform видът със субконюнктивално разслояване (subconjunctival separation) се среща при 5 (10%)

Abstract

Aim: To perform analysis and evaluation of bleb morphology and function in patients who have undergone trabeculectomy with and without implant in view of postoperative period, age and sex.

Materials and method: We analysed data from 43 patients, 59 eyes with glaucoma, who underwent trabeculectomy with and without implant. The morphology of the bleb wall was analyzed through anterior segment optical coherence tomography (AS OCT). The intraocular pressure (IOP) of all eyes was measured. IOP control was defined as successful at IOP ≤ 18 mmHg without medication therapy. Cases with IOP > 18 mmHg with or without medication therapy were considered unsuccessful.

Results: Successful bleb function was observed in 42% ($N = 25$) of the cases with mean IOP of 11.22 ± 4.70 mmHg. The other 58% ($N = 34$) were categorized as unsuccessful with mean IOP 20.06 ± 7.66 mmHg. Of the latter, the subgroup without medication therapy showed significantly higher mean IOP (27.96 ± 8.69 mmHg) than the group with medication therapy (17.63 ± 5.39 mmHg), $p < 0.001$. Express implants were placed in 18 eyes, Ologen implants in 7, and the remaining 34 eyes had no implants. The mean IOP in the three groups was significantly different, $p = 0.026$. Specifically, the mean IOP in cases with Express implants (19.26 ± 8.26) mmHg was significantly higher than in Ologen implants (10.02 ± 5.66) mmHg. The distribution of bleb types was as follows: 8 (13.6%) uniform and 51 (86.4%) multiform. Among the multiform type, 5 (10%) were subconjunctival separation, 4 (8%) microcysts, 14 (27%) multiple internal layers and 28 (55%) mix. The types subconjunctival separation and microcysts showed 100% unsuccessful bleb function. In the other two types, mul-

очи, микрокистични (*microcysts*) – при 4 (8%) очи, с множество вътрешни слоеве (*multiple internal layers*) се откри при 14 очи (27%) и смесени (*mix*) – при 28 очи (55%). Между видовете от тип *multiform* при *subconjunctival separation* и *microcysts* 100% от възглавничките са нефункциониращи, докато при *multiple internal layers* и *mix* – 57.1% са функциониращи. Разликата между първите два вида и последните два е статистически значима, $p = 0.021$. Спрямо следоперативния период, бяха категоризирани следните групи: ≤ 1 година; $>1 - \leq 3$ години; > 3 години. Най-висок процент (78.6%) на функциониращи възглавнички се наблюдава при групата с най-къс следоперативен период (≤ 1 година), където се намира статистически значима разлика. Когато се разгледат само функциониращите възглавнички, в следоперативния период ≤ 1 година се установяват следните видове: *mix* (64%), *multiple internal layers* (27%) и *uniform* (9%). В периода $\geq 1 - \leq 3$ години, 100% от възглавничките с успешна функция са от вида *multiple internal layers*. В периода > 3 функциониращите възглавнички са от вида *mix* (82%) и от вида *multiple internal layers* (18%).

Заключение: От всички изследвани величини значима роля в прогнозирането на функцията на възглавничките имат следоперативният период и видът на възглавничките. Оперативен период до 1 година се асоциира с по-висок процент на функциониращи възглавнички и обратно. *Multiform* възглавнички от вида *multiple internal layers* и *mix* показват най-висока асоциация с успешна функция.

Видът на импланта оказва влияние върху стойностите на ВОН. Импланти от тип *Ologen* се свързват с по-ниска средна стойност на ВОТ в сравнение с *Express*. Но видът на импланта не оказва влияние върху процента на функциониращи възглавнички. *AS-OCT* е иновативен метод, даващ много добра възможност за визуализация, оценка и проследяване на постоперативните резултати при трабекулектомията. На базата на образните изследвания, показващи структурата на възглавничката *in vivo*, могат да бъдат създадени нови, по-информативни морфологични класификации, които ще позволят навременна оценка и адекватно поведение при пациентите след трабекулектомия.

Ключови думи: филтрационни възглавнички, *AS-OCT*, глаукома

Въведение

Към момента терапевтичният подход към глаукомата е понижаване на вътреочното налягане (ВОН) с цел забавяне на прогресията на глаукомния процес (1,2).

Въпреки приложението на локална медикаментозна терапия, при някои пациенти не

се постига таргетно вътреочно налягане (3). При тези случаи се пристъпва към филтрационната хирургия – пенетрираща и непенетрираща, със или без имплант. В основата ѝ стои улесняване на оттока на вътреочна течност от предната камера към субконюнктивното пространство и последващо понижаване на ВОН.

Conclusion: Of all examined parameters, the postoperative period and the bleb type were found as significant predictors of successful bleb function. The one-year postoperative period was associated with the highest rate of successful bleb function and vice versa. The *multiform* types *multiple internal layers* and *mix* showed the strongest association with successful bleb function. The type of the implant was found to be influencing the IOP levels. The *Ologen* implant was associated with lower IOP in comparison with the *Express* implant. However, we did not find a connection between the type of the implant and the rate of successful bleb function. In both cases, successful function was established in 43%-44% of the cases. The *AS OCT* is an innovative method which offers excellent opportunities for visualization, evaluation, and follow-up of postoperative outcomes in trabeculectomy patients. The examination of bleb morphology *in vivo* can provide basis for the re-evaluation of the existing classifications and updating them to better assist postoperative follow-up care of trabeculectomy patients.

Key words: filtering blebs, *AS-OCT*, glaucoma

Подходът при избор на хирургична техника за всеки пациент е индивидуален.

„Златният стандарт“ в антиглаукомната хирургия е трабекулектомията, при която се оформя филтрационна възглавничка в субконюнктивното пространство, където се оттича ВОН, което води до понижаване на ВОН. В много от случаите известно време след извършената хирургична намеса настъпва стоп в оттока на ВОН, поради разрастване на фиброзна тъкан във филтрационната възглавничка, което я прави нефункционираща.

За профилактиране разрастването на фиброзна тъкан в практиката се използват антифибротични медикаменти като Mitomycin C (MMC), 5 Fluorouracil (5 FU) (4) или анти-VEGF агенти (вазопролиферативен андотелиален или комбинация от тях).

Характеристиката на филтрационната възглавничка е важна за клиничната практика.

Чрез биомикроскопия се извършва оценка на изгледа на филтрационната възглавничка, която се базира на площ, височина, васкуларизация, наличие на кисти в стената ѝ. Широко разпространени са следните класификации: Moorfields Bleb Grading System (MBGS) и Indian Bleb Appearance Grading Scale (BAGS). Данните, базирани на биомикроскопията по критериите, зададени от посочените класификации, не ни дават информация за морфологията на възглавничката.

Благодарение на образни методи, като предно-сегментна оптична кохерентна томография (AS-OCT), ултразвукова биомикроскопия (UBM) и *in vivo* конфокална микроскопия (IVCM), можем да оценим морфологичните характеристики на филтрационната възглавничка след трабекулектомия.

AS-OCT е съвременен, безконтактен, неинвазивен диагностичен метод с висока разделителна способност, позволяващ изобразяването на очните структури чрез извършването на топографски напречни срезове („оптична биопсия“ на тъканите). Предно-сегментният томограф прави около 20.000 – 40.000 „снимки“ в секунда, което намалява възможността

да се пропусне патологичен участък. Съвременните OCT апарати имат разделителна способност от порядъка на 8 – 10 микрона. Методът позволява извършването на качествен и количествен анализ на най-важните анатомичните структури в патогенезата на глаукомата, като иридо-корнейния ъгъл, и оценява анатомичните вариации на същите структури след галаукомна хирургия (позиция на шънта в предна камера) и структурата на филтрационната възглавничка.

Налични са две платформи на оптична кохерентна томография (OCT) – time domain (TD-OCT) и spectral domain (SD-OCT).

Платформата на SD-OCT има редица предимства: изображения с висока резолюция, близки до хистологичен срез, по-висока скорост на сканиране (до 40 000 скана в секунда), което позволява бързото извършване на изследването и възможност за 3D визуализация на изследваните структури (6).

Недостатък на SD-OCT е по-слабата пенетрация в дълбочина на тъканите в сравнение с TD-OCT, което прави трудно изобразяването на по-дълбоко разположените структури, като склералното ламбо и пътя на оттичане на ВОН. SD-OCT дава изображения и оценка на стената и вътрешната структура на възглавничката (6).

Цел

Да се оцени морфологичната структура на стената и функцията на филтрационните възглавнички при пациенти след трабекулектомия със или без имплант, като се вземе предвид давността на операцията, възрастта и полът.

Материал и методи

В настоящото изследване са включени данни от 59 очи при 43 пациенти, на които е извършена трабекулектомия. При 27 от пациентите е направена операция на едното око, а при останалите 16 са оперирани двете очи. Следоперативният период варира между 5 месеца и 19 години. Средната възраст на

пациентите е 67 (± 11.55) години, с диапазон 32-91 години. Извадката се състои от 25 жени (58%) и 18 мъже (42%). Средната възраст при мъжете е 64.88 (± 11.29), а при жените 68.28 (± 11.93), без статистически значима разлика, $t(41) = -0.940$, $p = 0.353$.

При 34 от очите е извършена трабекулектомия по стандартната техника с приложение на MMC за 2 мин под конюнктивата без имплант; при 18 от очите е поставен Express implant, а при останалите 7 Ologen имплант. Оперативните интервенции са извършени в базата на УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД.

Извърши се морфологичен анализ и оценка на стената на филтрационната възглавничка посредством спектрална предно-

сегментна оптична кохерентна томография (AS-OCT) RTVue- 100 (Opto Vue, USA). Оцени се структурата на стената на филтрационната възглавничка. При всички пациенти се измери вътреочно налягане (ВОН) с безконтактна тонометрия.

При всички пациенти се извърши заснемане на филтрационните възглавнички с AS-OCT, RTVue- 100 (Opto Vue, USA) по протокол. Погледът на пациента беше отклонен надолу, а горният клепач беше повдиган нагоре, без да се упражнява натиск върху булба. Заснемането се извършваше в зоната с най – голяма височина на филтрационната възглавничка, посредством радиални и трансверзални срезове (cross line, raster) (фиг. 1)

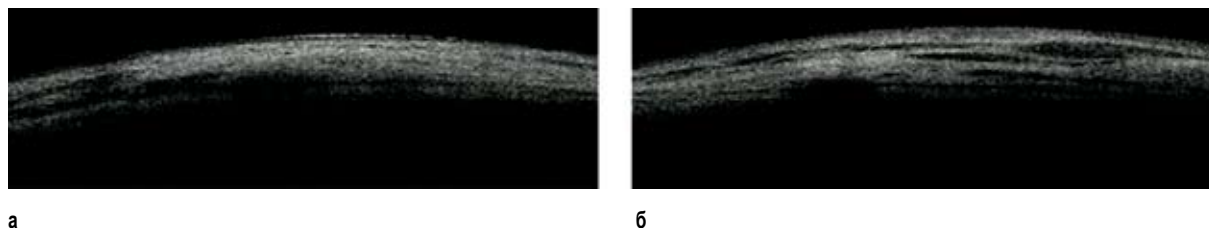


Фиг. 1. AS OCT изображения на радиални и трансверзални срезове на филтрационна възглавничка

Параметрите, които се оцениха, са плътност и структура на стената на филтрационната възглавничка при пациентите с Express/Ologen имплант и тези без имплант и стойности на ВОН, като се взеха предвид възрастта, полът и давността на операцията.

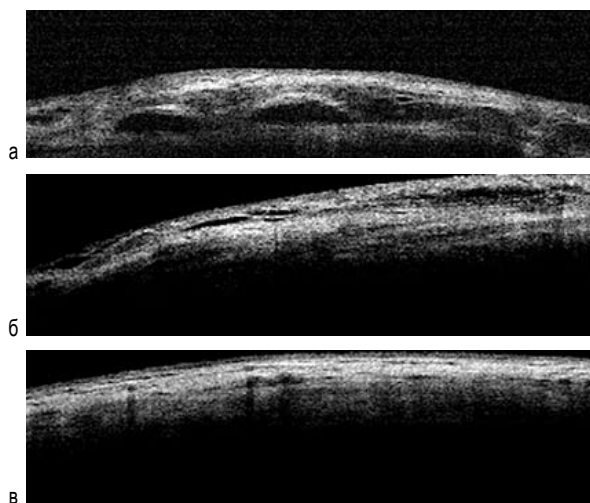
Използвахме Класификацията на Khamar M. et al., който спрямо плътността на стената

на възглавничката определя две групи: плътна (uniform) – с плътна хиперрефлексивна стена, без наличие на микрокисти, изпълнени с течност, и мултиформена (multiform) – с наличие на хипорефлексивни зони и микрокисти в стената и конюнктивата (фиг. 2) (5).



Фиг. 2. AS-OCT при филтрационни възглавнички, (а) плътна (uniform), (б) мултиформена (multiform)

Спрямо формата и разположението на тези хипорефлексивни зони *multiform* възглавничките се разделят на три вида: с множество вътрешни слоеве (*multiple internal layers*)- хипорефлексивните зони са разположени в дълбоките слоеве на конюнктивата (а), субконюнктивално разслояване (*subconjunctival separation*) – множество малки пространства в повърхностните слоеве на конюнктивата (б) и микрокистични (*microcystic*) – множество на малки кистичи хипорефлексивни зони в по-дълбоките слоеве на конюнктивата (в) (фиг. 3) (б)



Фиг. 3. AS- OCT при мултиформени (*multiform*) филтрационни възглавнички, (a) *multiple layers*, (б) *subconjunctival separation*, (в) *microcystics*

Според измерените стойности на ВОН при пациентите се определи функцията на филтрационната възглавничка както следва: функционираща при ВОН < 18мм/Hg без терапия; нефункционираща при ВОН ≥ 18 мм/Hg със или без терапия (5).

Анализът на данните е извършен със статистическата програма IBM SPSS, версия 25 (2017) (9) и специализираната програма за медицински анализи MedCalc, версия 18.5 (2018) (10).

Продължителните величини (възраст и ВОН) са представени като средни стойности ±SD.

И при двете величини, възраст и ВОН, е установено нормално разпределение чрез теста на Kolmogorov-Smirnov ($p > 0.05$). За съпоставки на две групи е използван t-test за независими извадки, а при повече от две групи анализът включва еднофакторен дисперсионен анализ (*one-way ANOVA*), последван от съпоставки по двойки чрез Tukey's *multiple comparison test*. Дихотомни и ординални величини са представени в брой и % и пропорциите са съпоставени чрез теста Chi-square. За установяване връзката на демографски и клинични фактори с успешна функция е използвана бинарна логистична регресия. Резултатите от всички анализи са отчетени като статистически значими при $p < 0.05$.

Резултати

Разпределението на възглавничките относно функцията е представено на Таблица 1. От 59 възглавнички 42% (N = 25) са функциониращи и 58% (N = 34) са нефункциониращи. В групата на функциониращите възглавнички се отчете средна стойност на ВОН от 11.22±4.70mmHg, а в групата на нефункциониращите филтрационни възглавнички, измереното средно ВОН беше 20.06±7.66 mmHg. По-ниската стойност на ВОН при функциониращите възглавнички е статистически значима, $p < 0.001$. Сред нефункциониращите възглавнички, 26 (76%) са от категорията ВОН ≥ 18мм/Hg с терапия и 8 (24%) са при ВОН ≥ 18мм/Hg без терапия. Подгрупата без терапия показва по-висока стойност на ВОН (27.96±8.69mmHg) от групата с терапия (17.63±5.39mmHg) и разликата е статистически значима, $p < 0.001$.

Таблица 1. Разпределението на възглавничките относно функцията

Разпределение спрямо функцията	N (%)	ВОН	
		Mean (±SD)	t-test p
Функциониращи	25 (42%)	11.22 (±4.70)	.000**
Нефункциониращи	34 (58%)	20.06 (±7.60)	
○ ВОН= \geq 18мм/Hg с терапия)	26 (76%)	17.63 (±5.39)	.000**
○ ВОН= \geq 18мм/Hg без терапия)	8 (24%)	27.96 (±8.69)	

*Статистическа значимост, $p < 0.05$; ** Статистическа значимост, $p \leq 0.01$.

На Таблица 2 са представени резултатите относно вида на импланта. Установява се следното разпределение: 18 Express, 7 Ologen, 34 без имплант. Съпоставката на средната стойност на ВОН в трите групи показва статистически значима разлика, $p = 0.026$. От *post-hoc* анализа с теста на Tukey се уточнява, че значимата разлика е между групата с Express и Ologen имплант, $p = 0.020$. Средната стойност на ВОН е значимо по-висока при групата с Express (19.26±8.26)mmHg от тази на групата с Ologen имплант (10.02±5.66) mmHg. Стойността на ВОН при Express имплант е малко по-висока от тази на без им-

планти (16.05±7.12)mmHg, но разликата не е значима, $p = 0.312$. ВОН има по-висока стойност при групата без имплант от тази с Ologen имплант, но разликата не е значима, $p = 0.137$. Спрямо референтната стойност ВОН < 18мм/Hg, Express групата показва по-висока средна стойност, докато другите две групи имат по-ниски стойности. От друга страна, броят и процентът на функциониращите филтрационни възглавнички (ВОН < 18мм/Hg без терапия) е най-висок при Express групата в сравнение от останалите две групи (44.4% Express; 42.9% Ologen; 41.2% без имплант), но разликата не е значима, $p = 0.974$.

Таблица 2. Съпоставка на групите с Express, Ologen и без имплант относно ВОН и функция

Разпределение спрямо имплант	N (%)	ВОН			Функциониращи	
		Mean (±SD)	ANOVA p	Tukey test p	N (%)	Chi-square p
Express	18 (30%)	19.26 (±8.62)	.026*	Express→Ologen, $p = 0.020^*$	8 (44.4%)	.974
Ologen	7 (12%)	10.02 (±5.66)		Express→без имплант, $p = 0.312$ Ologen→без имплант, $p = 0.137$	3 (42.9%)	
без имплант	34 (58%)	16.05 (±7.12)			14 (41.2%)	

*Статистическа значимост, $p < 0.05$; ** Статистическа значимост, $p \leq 0.01$.

Резултатите относно видовете на филтрационните възглавнички са обобщени на Таблица 3. Разпределението спрямо двата основни вида е както следва: 8 (13.6%) *uniform* и 51 (86.4%) *multiform*. Сред възглавничките от тип *multiform* видът *subconjunctival separation* се среща при 5 (10%) очи, *microcysts* – при 4 (8%) очи, *multiple internal layers* се откри при 14 очи (27%) и *mix* – при 28 очи (55%). Съпоставката на двата основни вида чрез t-тест показва значимо по-висока стойност на ВОН (21.45 ± 12.63 mmHg) при вида *uniform* в сравнение с вида *multiform* (15.51 ± 6.64 mmHg), $p = 0.046$. В категорията *multiform* най-висока средна стойност се отчита при вида *subconjunctival separation* (21.44 ± 7.32 mmHg), следван от *microcysts* (17.62 ± 2.45 mmHg) и *multiple internal layers* (14.94 ± 7.25 mmHg). Най-ниска стойност се отчита при вида *mix* (14.43 ± 6.26 mmHg). Разликата между отделните видове от тип *multiform* не достига статистическа значимост, но трябва

да се отбележи, че малкият брой очи от видовете *subconjunctival separation* и *microcysts* намалява силата на статистическия анализ и при достатъчно голям брой някои разлики могат да бъдат значими.

Относно функцията, при типа *uniform*, само 1 (12.5%) филтрационна възглавничка се определи като функционираща, а от типа *multiform* 24 функциониращи възглавнички (42.9%) са категоризирани като функциониращи. Разликата от 30.4% не се оказва статистически значима ($p = 0.067$), но отново малкият брой възглавнички от тип *uniform* е вероятно свързан с този резултат. Между видовете от тип *multiform*, при *subconjunctival separation* и *microcysts* 100% от възглавничките са нефункциониращи, докато при другите два вида (*multiple internal layers* и *mix*) 57.1% са функциониращи. Разликата между първите два вида и последните два е статистически значима, $p = 0.021$.

Таблица 3. Съпоставка на видовете филтрационни възглавнички относно ВОН и функция

Разпределение спрямо вид на възглавничката	N (%)	ВОН		Функциониращи	
		Mean (±SD)	p	N (%)	Chi-square p
Uniform	8	21.45 (±12.63)	.046* (1)	1 (12.5%)	.067
Multiform	51	15.51 (±6.64)		24 (42.9%)	
○ Subconjunctival separation	5	21.44 (±7.32)	.155 (2)	0 (0%)	.021*
○ Microcysts	4	17.62 (±2.45)		0 (0%)	
○ Multiple internal layers	14	14.94 (±7.25)		8 (57.1%)	
○ Mix	28	14.43 (±6.26)		16 (57.1%)	

*Статистическа значимост, $p < 0.05$; **Статистическа значимост, $p \leq 0.01$;

(1) означава t-test;

(2) означава ANOVA.

Разпределението на видовете филтрационни възглавнички спрямо вида на импланта (Express или Ologen) или без имплант е представено на Таблица 4. Вижда се, че процентният дял на видовете възглавнички е сходен

в трите групи ($p = 0.972$), като при всички преобладават възглавнички от тип *mix*: 44.4% при Express; 57.1% при Ologen; 47.1% при групата без имплант.

Таблица 4. Разпределение на видовете филтрационни възглавнички спрямо вида на импланта или липса на имплант

Група	Вид на блеба N (%)				
вид имплант	Uniform	Subconjunctival separation	Microsysts	Multiple internal layers	Mix
Express	3 (16.7%)	1 (5.6%)	2 (11.1%)	4 (22.2%)	8 (44.4%)
Ologen	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0 (0%)	1 (14.3%)	4 (57.1%)
без имплант	4 (11.8%)	3 (8.8%)	2 (5.9%)	9 (26.5%)	16 (47.1%)

Спрямо следоперативния период бяха категоризирани следните групи: ≤ 1 година; $> 1 - \leq 3$ години; > 3 години, за да се установи процентът на функциониращи възглавнички във всяка група. Резултатите са обобщени на Таблица 5. Най-висок процент (78.6%) на функциониращи възглавнички се наблюдава при групата с най-къс следоперативен период

(≤ 1 година). При останалите две групи процентът е по-нисък: 25% при групата $\geq 1 - \leq 3$ години и 33.3% при тази над 3 години. Повисокият процент при групата с най-къс следоперативен период е статистически значим в сравнение с другите две групи ($p = 0.007$ и $p = 0.004$). След една година процентната разлика не е значима, $p = 0.61$.

Таблица 5. Разпределение спрямо функция и следоперативен период

Следоперативен период	N	Функциониращи N (%)	Нефункциониращи N (%)	Chi-square p
≤ 1 година	14	11 (78.6%)	3 (21.4%)	$\leq 1 \rightarrow \geq 1 - \leq 3$ години $p = 0.007^{**}$
$\geq 1 - \leq 3$ години	12	3 (25%)	9 (75%)	
> 3 години	33	11 (33.3%)	22 (66.7%)	$\geq 1 - \leq 3 \rightarrow > 3$ години $p = 0.61$

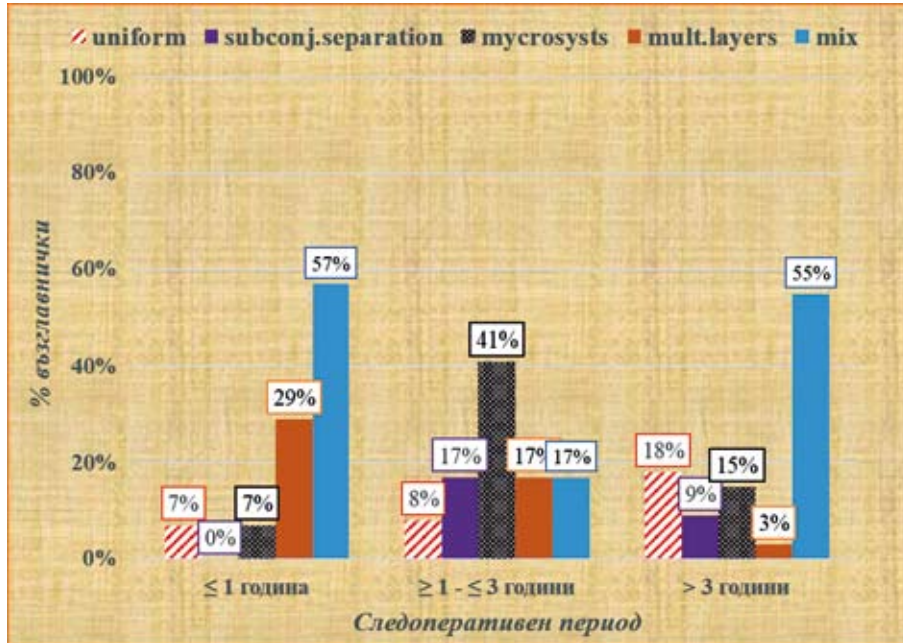
*Статистическа значимост, $p < 0.05$; ** Статистическа значимост, $p \leq 0.01$.

Разпределението на възглавничките по вид и следоперативен период е илюстрирано на Фигура 4. В периода ≤ 1 година преобладават възглавнички от типа *mix* (57%) и *multiple*

Internal layers (29%), а видът *subconjunctival separation* не се наблюдава. Останалите два вида съставляват 7% поотделно. В периода $\geq 1 - \leq 3$ години най-висок дял (41%) имат

възглавнички от типа *mycosysts*. Видовете *subconjunctival separation*, *multiple internal layers* и *mix* съставляват поотделно 17% и най-нисък процент са тези от вида *uniform* (8%).

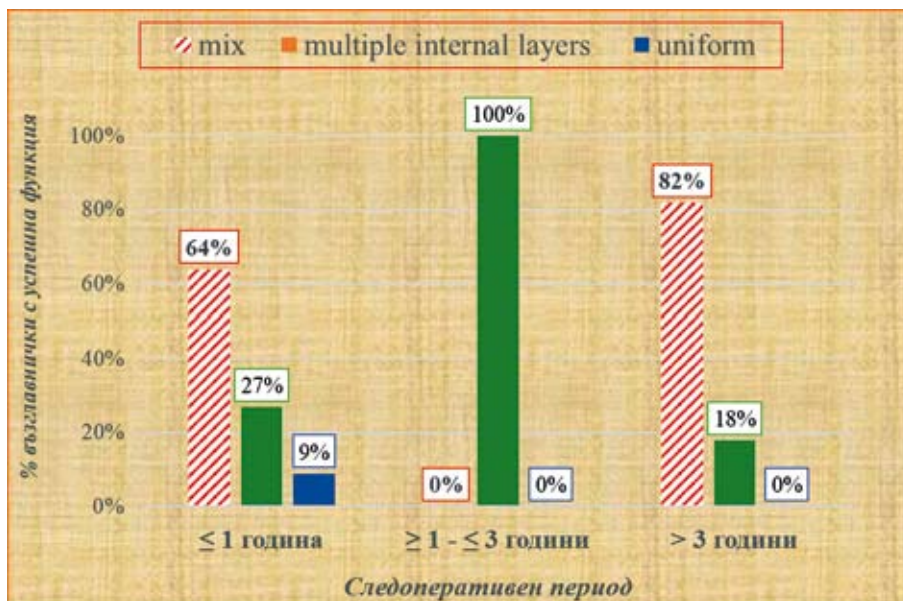
В периода > 3 най-висок е процентът на възглавнички от типа *mix* (55%), а най-нисък е процентът на типа *multiple internal layers* (3%).



Фигура 4. Разпределение на възглавничките по вид и следоперативен период

Когато се разгледат само функциониращите възглавнички, (Фигура 5), в следоперативния период ≤ 1 година се установяват следните видове: *mix* (64%), *multiple internal layers* (27%) и *uniform* (9%). В периода ≥ 1 – ≤

3 години 100% от възглавничките с успешна функция са от вида *multiple internal layers*. В периода > 3 функциониращите възглавнички са от вида *mix* (82%) и от вида *multiple internal layers* (18%).



Фигура 5. Разпределение на възглавничките с успешна функция по вид и следоперативен период

Фигура 6 илюстрира зависимостта между успешна функция и следоперативен пери-

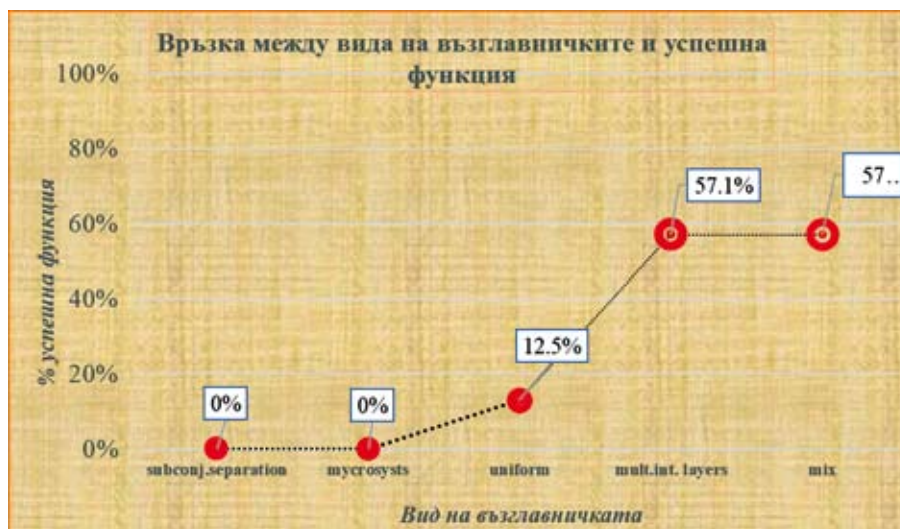
од. Най-висок процент се наблюдава в периода до 1 година.



Фигура 6. Зависимост между следоперативен период и успешна функция

Зависимостта между вида на възглавничката и успешна функция е илюстрирана на Фигура 7. Възглавнички от видовете *multiple*

internal layers и *mix* имат най-голям процент успешна функция.



Фигура 7. Зависимост между вида на възглавничката и успешна функция

За да установим кои от изследваните величини имат прогнозираща роля относно функцията на възглавничките, проведохме бинарна логистична регресия със зависима величина Функция (0 = неуспешна; 1 = ус-

пешна) и следните прогнозиращи величини: *възраст*, *пол*, *вид имплант*, *следоперативен период* и *вид възглавничка*. Бинарната регресия показва, че три от петте величини нямат статистически значима прогностична роля в

регресионния модел: *възраст* ($p = 0.878$); *пол* ($p = 0.142$); *вид имплант* ($p = 0.936$). Тези три величини са изключени от регресионния модел и е проведен редуциран регресионен анализ, включващ двете измерения със значима прогностична роля, *следоперативен период* и *вид на възглавничката*. Редуцираният регресионен модел е статистически значим, $\chi^2 = 20.876$, $p < 0.001$. На Таблица 5 са изнесени регресионните коефициенти (B) на статистически значимите предиктори. Регресионният коефициент, отговарящ на *следоперативен период*, има стойност $B = -1.021$ и е статистически значим, $p = 0.013$. Коефициентът е с отрицателен знак поради съществуващата обратна корелация между следоперативен период и успешна функция – по-кратък пери-

од се свързва с по-висок процент на успешна функция. Съотношението на шанса (OR) е със стойност по-малка от 1, което отново сигнализира обратна зависимост.

Видът на възглавничката беше кодирана по следния начин: 1 = *subconjunctival separation*, 2 – *microcysts*, 3 – *uniform*, 4 – *multiple layers*, 5 – *mix*. От Таблица 6 се вижда, че регресионният коефициент е с положителна стойност и статистически значим, $B = 1.138$, $p = 0.0044$. Съотношението на шанса $OR = 3.122$, което означава, че видовете възглавнички с код по-висок от 2 се свързват с повишен шанс за успешна функция, като най-висок е шансът за възглавнички от вида *multiple internal layers* и *mix*.

Таблица 6. Регресионни коефициенти със статистическа значимост в модела за прогнозиране успешна функция

Регресионен модел		Предиктори	Регресионни коефициенти B	p	Съотношение на шанса (Odds Ratio)
Chi-квадрат χ^2	p				
20.876	.000**	Константа	-2.695	.121	.068
		Следоперационен период	-1.021	.013*	.360
		Вид на възглавничката	1.138	.004**	3.122

Статистическа значимост, $p < 0.05$; ** Статистическа значимост, $p \leq 0.01$.

Обсъждане

От всички изследвани величини се установи, че значима роля в прогнозирането на функцията на възглавничките имат следоперативният период и видът на възглавничките. При предишни проучвания се установява, че наличието на хипорекфлексивни зони в структурата на възглавничката се свързват с по-висок процент на успешна функция (6,7). При възглавнички от тип *multiform* се отчита значимо по-висок процент на функциониращи възглавнички в сравнение с *uniform*. *Multiform* възглавнички от вида *multiple internal layers* и

mix показват най-висока асоциация с успешна функция, докато при видовете *subconjunctival separation* и *microcysts* не се определят функциониращи възглавнички.

Сходни данни са публикувани и от Khamar et al., в рамките на по-кратък следоперативен период (6 месеца), където се изказва хипотезата, че тези хипорекфлексивни пространства, изпълнени с течност, пречат на разрастването на фиброзна тъкан (5).

Най-висок процент (78.6%) на функциониращи възглавнички се наблюдава в къс следоперативен период (≤ 1 година). След една година процентът е значимо по-нисък. В най-

късия следоперативен период (≤ 1 година) и в най-дългия (> 3) преобладават възглавнички от типа *mix* (57% и 55%). В периода $\geq 1 - \leq 3$ години най-висок дял (41%) имат възглавнички от типа *microsysys*.

Cillino et al. докладват резултати от 5-годишно проследяване при пациенти с Ologen имплант и ММС, където не установяват статистическа разлика в морфологията на възглавничката между двете групи (6,8). В нашето проучване установихме, че видът на импланта оказва влияние върху стойностите на ВОН. Импланти от тип Ologen се свързват с по-ниска средна стойност на ВОТ в сравнение с Express. Но видът на импланта *не* оказва влияние върху процента на функциониращи възглавнички. И при двата вида импланти отчетохме сходни проценти (43 – 44%).

Заклучение

Ефектът и дълготрайният успех при трабекулектомията със или без имплант зависят

от постоперативната еволюция на филтрационната възглавничка, като значима роля играят видът на възглавничката и постоперативният период. Видът на импланта не влияе върху процента на функциониращите възглавнички.

Използваните класификации, изградени на базата на данните от биомикроскопията, не са достатъчно информативни относно структурата на възглавничката и определяне на нейната функция.

AS-OCT е иновативен метод, даващ много добра възможност за визуализация, оценка и проследяване на постоперативните резултати при трабекулектомията. На базата на образните изследвания, показващи структурата на възглавничката *in vivo*, могат да бъдат създадени нови, по-информативни морфологични класификации, които ще позволят навременна оценка и адекватно поведение при пациентите след трабекулектомия.

Библиография:

1. Tham JC Lix, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY, Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burned throught 2040: a systematic review and meta-analysis, *Ophthalmology*, 2014 Nov; 122(11):2081-90. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013. Epub 2014 Jun 26
1. The AGIS Investigators, "The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7 The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration," *The American Journal of Opftalmology*, vol. 130, no. 4, pp 429-440, 2000.)
2. Ogawa T., Ogawa A., So K., Nippon Ganka Gakkai Zakkai, Target intraocular pressure and risk factors for progression of visual field loss in primary open-angle glaucoma, 2002 Aug : 106(8):488-93)
3. Friedman DS, Okeke CO, Jampel HD, Ying GS, Plyler RJ, Jiang Y, Quigley HA. Risk factors for poor adherence to eyedrops in electronically monitored patients with glaucoma, *Ophthalmology*, 2009 Jun; 116(6):1097-105. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.01.021. Epub 2009 Apr 19.
4. Pimentel E., Shcmidt J., Is mytomycin better than 5-fluorouracil as antimetabolite in trabeculectomy for glaucoma?, 2018 Jan 18; 18(1): e7137. doi: 10.5867/medwave.2018.01.7138.
5. Khamar et al., Morphology of functioning trabeculectomy blebs using anterior segment optical coherence tomography, *Indian J opthalmology*, 2017; 62(6): 711-714
6. Mastropasqua R., Fasanella V., Agnifili L., Curcio C., Ciancaglini M., Mastropasqua L., Anterior Segment Optical Coherence Tomography Imaging of Conjunctival Filtering Blebs after Glaucoma Surgery, *BioMed Research International*, Vol. 2014, Article ID610623, 11 pages
7. Savini G., Zanini M., Barboni P., Filtering bleb imaging by optical coherence tomography, *Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2005; 33:483-489
8. Cillino S., Cassucio A., Di Pace F., Cagini C., Ferraro LL., Cillino G., Biodegradable collagen matrix implant versus mitomycin-C in trabeculectomy: five-year follow-up, *BMC Ophthalmology*, 2016 Mar 5; 16:24.
9. IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.
10. MedCalc for Windows, Version 18.5. Released May 17, 2018. MedCalc Software, Ostend, Belgium.

Ювенилна откритоъгълна глаукома – патомеханизъм, диагноза, лечение

Н. Петкова

СОБАЛ „Пентаграм“, София

Juvenile Open-Angle Glaucoma-Pathomechanism, Diagnosis, Treatment

N. Petkova

Eye Clinic „Pentagram“, Sofia



Резюме

Целта на този обзор е да се представят патомеханизъм, клинични симптоми, диагностика и лечение на първичната ювенилна откритоъгълна глаукома (ЮОЪГ), чието ранно откриване и успешно лечение е предизвикателство за всеки офталмолог.

ЮОЪГ представлява хронична билатерална оптико-невропатия, развиваща се след пубертета до 35-40 г., причиняваща типични тежки увреждания в диска на зрителния нерв и зрителното поле. Счита се подвид на първичната откритоъгълна глаукома (ПОЪГ), засягаща пациенти над 35- – 40-годишна възраст, като има известни разлики с нея в етиология, патомеханизъм, клиника и лечение. Не е изключено и по-ранното ѝ развитие след 2 г. до пубертет като ранна ювенилна глаукома (РЮОЪГ). ЮОЪГ протича безсимптомно в ранните стадии. Типично е по-късното ѝ откриване от ПОЪГ често в късни стадии с развита глаукомна екскавация на диска на зрителния нерв (ДЗН), типични отпадания в зрителното поле (ЗП) и много високо до 40 – 50 mmHg ВОН при първия преглед. Познаването на рисковите фактори за заболяването като силна фамилна обремененост, очна хипертензия, наличие на аксиална миопия и други рефракционни аномалии, както и клиничната симптоматика е от съществено значение за ранната диагноза на болестта. Особено опасна за развитие на необратими зрителни нарушения е детската възраст, където единственият ключ към ранно откриване и успешно лечение са родителите. При деца навременната диагноза, съответно лечение и съвместни грижи от офталмолог и родители предлагат единствената възможност за предотвратяване на зрителните загуби и слепота.

Ключови думи: Първична ювенилна глаукома, патомеханизъм, клиника, диагноза, лечение

Abstract

Main purpose of this review: to present pathomechanism, clinical signs, diagnosing and managing of Primary Juvenile Open Angle Glaucoma (JOAG) a challenging disease to detect early and treat successfully for each ophthalmologist.

JOAG is a chronic bilateral progressive optic neuropathy after puberty to 35-40 years, leading to typical severe optic disc cupping and visual field loss. It is considered a subset to Primary open-angle glaucoma (POAG), affecting adults older than 35-40 years, but with some differences in their etiology, pathomechanism, clinical signs and treatment strategy. An early Juvenile glaucoma (EJOAG) onset between 2 years and puberty is also possible. JOAG is asymptomatic in the early stages. It is detected usually in advanced stages with advanced cupping of the optic disc and visual field loss and very high IOP- above 40-50 mmHg on initial evaluation. To be acquainted with the risk factors such as strong family history, ocular hypertension, axial myopia and other refractory disorders and also the clinical signs is of great importance for the early diagnosis of the disease. EJOAG is much more dangerous for development of irreversible visual deterioration and the only key to early detection and treatment are the parents. Timely diagnosis and appropriate care from the ophthalmologists and parents offer the only chance of preventing visual loss and blindness.

Key words: Primary Juvenile Glaucoma, Pathomechanism, Clinical signs, Diagnosis, Treatment

Въведение

Ювенилната откритоъгълна глаукома (ЮООЪГ) представлява хронична билатерална оптиконевропатия, причиняваща типични увреждания в диска на зрителния нерв (ДЗН) и зрителното поле (ЗП) подобно на първичната откритоъгълна глаукома (ПОЪГ). Развива се в периода от пубертета до 35 – 40 г. Счита се за ранна проява на ПОЪГ, характерна за възрастта след 35 – 40 години. **Целта** на обзора е да се представят патомеханизъм, клинични симптоми, диагностика и лечение на първичната ювенилна откритоъгълна глаукома (ЮООЪГ), чието ранно откриване и успешно лечение е предизвикателство за всеки офталмолог. В

глаукомните класификации ЮООЪГ е подгрупа на ПОЪГ, в която спадат: 1. Първична ювенилна откритоъгълна глаукома (ЮООЪГ); 2. Първична откритоъгълна глаукома (ПОЪГ) с високо ВОН; 3. Съмнение за ПОЪГ; 4. Нормотензивна глаукома (НТГ); 5. Очна хипертензия (ОХ) (1). Възможно е ЮООЪГ да се срещне и в по-млада възраст – след 2 г. до пубертета. Болестта се определя като ранна ювенилна глаукома (РЮООЪГ) (1), която заедно с късната детска конгенитална глаукома (КДКГ), според класификацията на Европейското глаукомно дружество (European Glaucoma Society /EGS/) (1) спада към първичната детска конгенитална глаукома (ДКГ), подразделение на първичните конгенитални форми на глаукома (ПКГ).

Таблица 1. Онаследяване при ПКГ и ЮООЪГ

Глаукома	ПКГ	ЮООЪГ
Онаследяване	Автозомно-рецесивно. Моногенно в 10% – 33% Спонтанна генна мутация през феталния период в 66%.	Автозомно-доминантно. Рядко: автозомно-рецесивно и спорадично.
Епидемиология	1/10000-1/12000-18000 новородени, 65% момчета	1/50000 индивида
Географска предиспозиция	С расова и географска предиспозиция	Без расова и географска предиспозиция
Хромозомни аномалии	Хромозомни аномалии в 1p36 и 2q21	Хромозомни аномалии в 1-1q21-q23, q31, локус GLC1A
Генни мутации	СYP1B1, MYOC гени	СYP1B1, MYOC гени Различни генни мутации при ПКГ, ЮООЪГ и ПОЪГ.
Увреждания:	Компроментиране на клетки на ТМ и > съпротивление на отток на ВОТ (2,4)	Компроментиране на клетки на ТМ и > съпротивление на отток на ВОТ (6,7,8)

Наследствеността при ПКГ и ЮООЪГ е от особено значение. Касае се обикновено за генетично предопределени заболявания с определени генни мутации в СYP1B1 (в 20 – 40%) и MYOC гени (в 10 – 33%) при ПКГ. СYP1B1 генът е свързан с продуциране на sunsetochrome Р 450 протеин – участващ в ранно формиране на трабекуларната мрежа (ТМ), с резултат – увеличаване на продукцията на ВОТ. MYOC генът отговаря за продуциране на протеин – Myosin в ТМ и цилиарното тяло (ЦТ) и регулира ВОН. СYP1B1 си взаи-

модейства с MYOC гена: образува се протеин комплекс (ПК). Генните мутации пречат на образуването на ПК и водят до натрупване на дефектен Myosin в ТМ и ЦТ. Наличието на мутации едновременно при MYOC и СYP1B1 гени води до по-ранно развитие и по-тежка глаукома. Възможна е мутация и на други гени. (6,7,8,9,10) Както се вижда от табл. 1, има разлика в онаследяването при ПКГ и ЮООЪГ в хромозомните аномалии, както и установени различни генни мутации при ПКГ, ЮООЪГ и ПОЪГ (табл. 1, 2). Нали-

чието на определени генни мутации не значи, че непременно ще се развие болестта. Много рядко се среща късно разпозната ПКГ след 10-годишна възраст. РЮОЪГ носи белези на конгениталните форми на глаукома. Като се има предвид, че ПКГ се диагностицира в 86% в първата година след раждането, ДКГ (съответно РЮОЪГ) и ЮОЪГ са доста по-рядко наблюдавани от ПКГ. Въпреки това те представляват изключително сериозен проблем, тъй като се откриват по-трудно и късно и представляват опасност от необратима загуба на зрение и слепота. (2,3,4,5,6)

Патомеханизмът на ЮОЪГ и ПОЪГ е свързан с нарушен отток на вътреочната течност (ВОТ). При ЮОЪГ е открита в някои случаи абнормно компактна ТМ с натрупване на екстрацелуларен материал както и незрялост на ТМ (11) и СУР1В1, МУОС мутации (в 8 – 63%), които са изразени в по-голяма степен и често различни от тези промени при ПОЪГ (9,10,11,12,13). И при двете състояния въпреки повишенията на ВОН липсва увеличение на булба и развитието на апоптоза на ретино ганглийни клетки (РГК) е основна причина за загубата на зрение.

Таблица 2. Етиопатогенеза при ЮОЪГ /ПОЪГ

	ЮОЪГ: ПУБЕРТЕТ 35 – 40 г.	ПОЪГ: > 35 – 40 г.
Етиология:	неясна, без расова и географска предиспозиция	неясна, много генетични и болестни фактори, расова и географска предиспозиция
Епидемиология Заболеваемост:	< 1% от възр. популация 1/50000 индивида	1 – 3% от възр. популация и се увеличава с възрастта
Патомеханизъм:	Нарушен отток на ВОТ. СУР1В1, МУОС мутации (8 – 63%) Абнормно компактна ТМ с екстрацелуларен материал (8)	Нарушен отток на ВОТ. МУОС мутации (3 – 4%)
Краен стадий:	Апоптоза	Апоптоза

Клинични симптоми при ЮОЪГ: Клиничната симптоматика при ЮОЪГ е подобна на тази при ПОЪГ, но с известни разлики, наподобяващи ДКГ (табл. 3). Често ЮОЪГ, особено в пубертета и по-рано поради липса на симптоматика в началото, неосведоменост за болестта от родители и пациент се открива

в късен стадий с високо ВОН и изразени двустранни увреждания в ДЗН, ЗП (Фиг. 1)

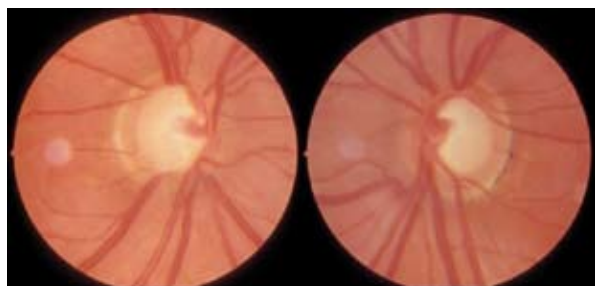
Препоръчва се **подробна анамнеза**, активно мониториране и търсене на рискови фактори (РФ), като особено важни са фамилна обремененост, наличие на очна хипертензия и аксиална миопия.

Таблица 3. Клинични симптоми при ЮОЪГ и ПОЪГ

Глаукома	ЮОЪГ	ПОЪГ
Анамнеза	Силна фамилна обремененост	Фамилна обремененост
Начални стадии: Напреднал стадий:	Асимптоматично Зрителни смущения, намалена адаптация към тъмно, сълзене, светобоязън, блефароспазъм, зачервяване и болка в окото, едностранно главоболие	Асимптоматично. Зрителни смущения, намалена адаптация към тъмно
ВОН	Много високо ВОН при първия преглед (до 40 – 50 mmHg)	Различно високо ВОН
Рефракция	Честа аксиална миопия	Различна
ДЗН, ЗП	Напреднали глаукомни увреждания при откриване на болестта (15,21)	Глаукомни увреждания в зависимост от стадия

При преглед се прави оглеждане на окото, търсене на съответна симптоматика, палпаторно ориентиране за нивото на ВОН и се препоръчват следните **диагностични изследвания** (при малки деца под обща анестезия):

- **Биомикроскопия:** в началото се виждат спокойни очи, роговици с нормален размер, прозрачни, без буфталм и типичните симптоми на ПКГ. В късните стадии при високо ВОН може да има съответни признаци на дразнене, зачервяване и др. (табл. 3).
- **Офталмоскопия:** Може да се наблюдава в начален стадий: запазен невро-ретинален пръстен, а по-късно – загуби в горен и долнен полюс. Съмнение за глаукома има при: $E > O3 PD$ и асиметрия $> 0,2 PD$ между ДЗН на двете очи. Често при ЮОЪГ се откриват напреднали и дълбоки със стръмни очертания Е в ДЗН на двете очи при първия преглед. (фиг. 1)



Фиг. 1. Типични промени в ДЗН при откриване на ЮОЪГ (22 г. пациентка)

В ранна детска възраст ДЗН е по принцип по-блед. При наличие на глаукомна Е има възможности за реверзибилност на глаукомните промени и намаление на Е (типично във възрастта до 1 г.), но тя може да се наблюдава и в по-късна детска възраст, след трайно нормализиране на ВОН. (15) В напреднали стадии: ДЗН е с дифузно увреждане на невро-ретиналния пръстен, до краева Е. Развита атрофия в ЗН е трайна.

- **Тонометрия** – най-разпространена е аplanationната (Goldmann) тонометрия, с локална анестезия. Типично е поради късната диагностика – много високо ВОН при ЮОЪГ: до 40 – 50 mmHg. Препоръчвани

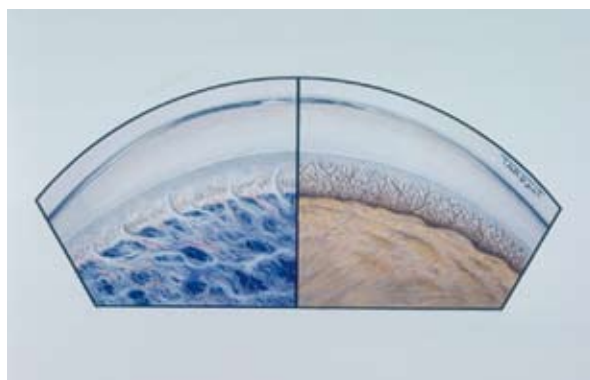
тонометри при деца са: Perkins, Tono Pen, безконтактни (Pulsair), транспалпебрални: TGDC-01, I care.

- **Гониоскопия.** Препоръчва се използването на лещи на Коерпе и Goldmann



Фиг. 2. Гониоскопия при ПОЪГ

Камерният ъгъл при ЮОЪГ е широк, отворен подобно на ПОЪГ (фиг. 2, 3), но и с известни разлики: увеалната мрежа може да е с неясни елементи, да се оглежда като „през сутрешна мъгла“ (фиг. 2), понякога се наблюдава кръв в Шлемовия канал. Наблюдаван е също по-плосък ирис, без сулкус, с по-тънка строма, висока инсерция (15), наличие на периферна ирисова хипоплазия и радиални съдове (подобно на ДКГ) (фиг. 2).



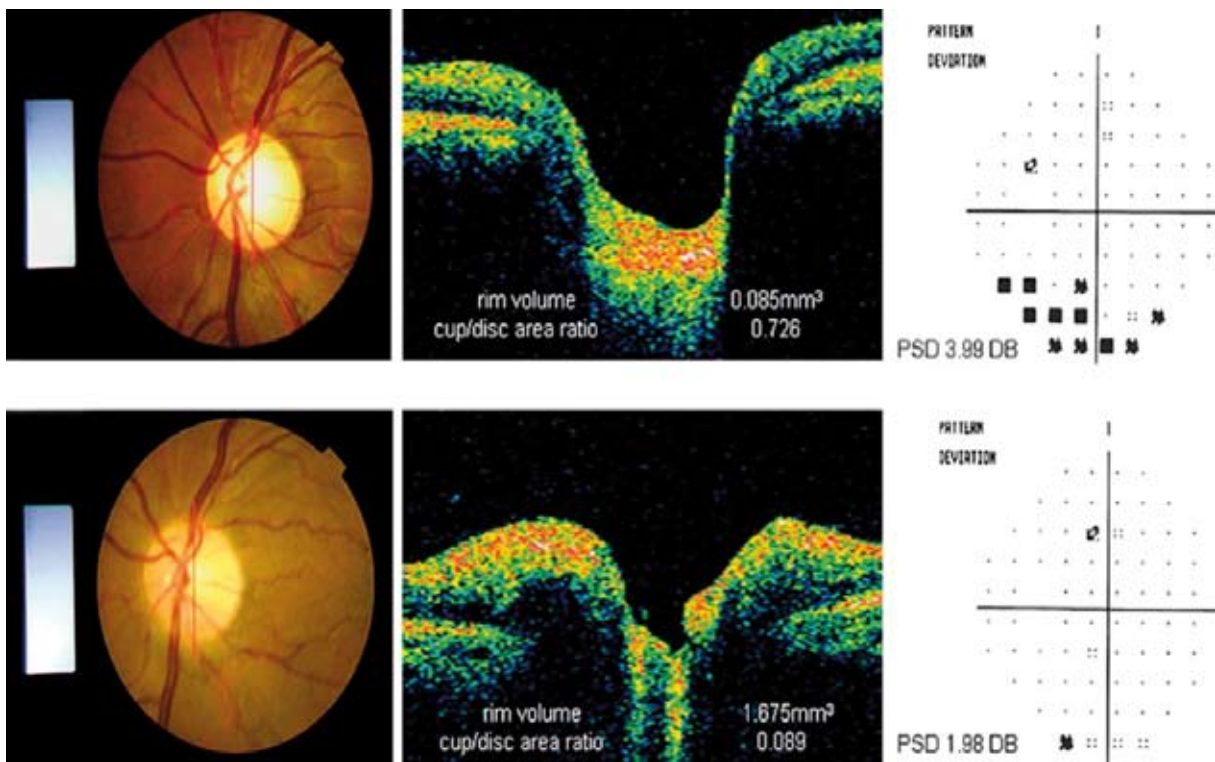
Фиг. 3. Гониоскопия при ДКГ и ЮОЪГ (по 14)

- **УВМ:** Може да има по-дълбока предна камера, изтънен ирис, с по-висока инсерция.
- **Ехобиометрия** – възможна е по-голяма дължина на очната ос поради често наличие на аксиална миопия.
- **ОСТ, пахиметрия.** ОСТ има значение за установяване на глаукомни промени в дебелината на ретиннонервния фибрилерен слой (РНФС) и проследяването им. Недостатъци при тези изследванията в по-млада

възраст е нестабилност на окото: широк диапазон на нормални стойности и липса на данни от продължителен контрол.

- **Компютърна периметрия.** При ЮОЪГ се откриват обикновено глаукомни увреждания, подобни на тези при ПОЪГ, често в напреднал стадий и двустранни, с дълбоки и стръмни очертания на глаукомните дефекти в ЗП. При ЮОЪГ и ПОЪГ поради по-големия клиничен опит и по-голяма възраст на пациентите може да разчитаме повече на резултатите от пахиметрия, ОСТ

и периметрия отколкото при ДКГ. Последната (типична под 10 г.) е обикновено невъзможна. Липсата на патологични промени при гониоскопия, офталмоскопия и периметрия не изключват начало на болестта и е още по-голямо предизвикателство за лекаря поради възможност за успешна терапия и запазване на зрението. Особено важно е изследването на темпа на прогресията на промените чрез проследяване на ВОН, промени в ДЗН, ЗП, стереофотографии на ДЗН, ОСТ (фиг. 4).



Фиг. 4. Офталмоскопия, ОСТ, компютърна периметрия при пациент с ЮОЪГ

Генната диагностика. Тя е от особено значение за ранната диагностика на ЮОЪГ, особено при пациенти с наличие на РФ за глаукома. Поради по-силно изразени генетични промени при ЮОЪГ в сравнение с ПОЪГ (табл. 2,3) в редица генетични лаборатории вече се прилагат генетични тестове за доказване на възможността за развитие на болестта и ранна диагностика. Важно е откриването на

генна вариация в пенетрацията и експресията, като се изследват родители, братя и сестри за максимално точна фенотипна ранна диагноза. Генната диагностика е от значение за диагностициране на синдромни заболявания; риск от заболяване; генетична диагноза; интерпретация на молекулярни промени; репродуктивна консултация.

Диференциална диагностика (ДД): от съществено значение е да се има предвид изключване на: 1. възпаления, инфекции, травми; 2. Мозъчна и орбитална патология, при упорито обикновено едностранно главоболие с ядрено-магнитен резонанс (MRI); 3. Други видове ОЪГ: (пигментна, кортикостероидна, ексфолиативна, увеитна глаукома, глаукоматоциклични кризи, хетерохромия на Fuchs и др. 4. състояния с повишено еписклерално венозно налягане.

Лечение при ЮОЪГ

Медикаментозно лечение. От значение са: ранната диагноза и агресивна терапия с:

1. Бета-блокери;
2. Простагландинови аналози;
3. Карбоанхидразни инхибитори (КАИ).

При по-ранна възраст: да се избягват парасимпатикомиметици и Алфа 2 агонисти (Brimonidine) поради опасност от: брадикардия, хипотензия, хипотермия, апнея, летаргия (15,16,17). Системната фармакокинетика е различна при деца и възрастни. **Съвети:** Лекарственият продукт (ЛП) да се накапва внимателно, като се отстрани излишното количество; да се извършва назолакримална оклузия; използване на минимална честота и концентрация на ЛП за постигане на таргетно ВОН.

Лазерно лечение при ПКГ и ЮОЪГ поради недостатъчна ефективност не се препоръчва. (1)

Хирургично лечение. Провежда се в до 100% от случаите с ПКГ (РЮОЪГ) и в 83% при ЮОЪГ (15), много по-често от ПОЪГ! Прилага се:

1. Хирургия на камерния ъгъл: Трабекулотомия (ТТ), Гониотомия (с успеваемост до 86%) (14), GATT (360° ТТ) и процедури с Trabectome, дилатация на Шлемовия канал и тензионна каналопластика. (15,17,18,19)

2. Филтриращи процедури: трабекулектомия (ТЕ) + Mitomycin C (ММС) или други антифиброзни средства (18,19) с успе-

ваемост: 50 – 87%, комбинирани операции (ТТ+ТЕ+ММС). Поради по-силни цикатрициални процеси в млада възраст е особено препоръчителна употребата на ММС или други антифиброзни средства интра- или постоперативно. (19) Да се има предвид повишеният риск от хипотония, макулопатия, инфекция след тези интервенции.

3. Глаукомни дренажни импланти: най-често на Ahmed, Baerveldt с успеваемост 31 – 97% (в краткосрочен план) (20), с по-чест корнеален контакт от операции при възрастни (поради което се поставя лигатура, следвана от laser lysis), Ex-press и по-рядко XEN-Gel Stent – с още неясни дългосрочни резултати.

4. Циклодеструктивни операции: крио-апликация, циклофотокоагулация с диоден лазер – прилагат се обикновено като крайна мярка след неуспешни други оперативни вмешателства. Характерни са с ограничена продължителност на действие и необходимост от повторения. След хирургичното лечение състоянието се проследява, като се прави преценка за допълнителна глаукомна терапия и аметропична корекция.

Необходимо е предупреждение за: необходимост от контрол за цял живот и евентуално от повторни оперативни процедури. За добрия изход от съществено значение е осъзнаване на сериозността на болестта освен от пациента, в по-ранна възраст и от родителите (21). Да се има предвид, че първата операция е най-успешна! Това изисква да се избере и най-подходящата интервенция да има опитен лекар и хирург и безопасна и ефективна анестезия. Глаукомната хирургия при деца и млади хора е по-трудна, с повече усложнения от тази при възрастните.

Заклучение

ЮОЪГ е потенциална заплаха от ослепяване в млада възраст поради безсимптомно протичане в началото и закъснение с диагнозата. Вниманието да се насочи към търсе-

не на болестта при наличие на РФ, особено при фамилна обремененост и рефракционни аномалии. В по-ранна възраст родителите са ключът към ранната диагноза и своевремен-

но лечение. Ранното насочване към глаукомен специалист дава най-добър шанс за успешно лечение и запазване на зрението.

Литература:

1. Terminology and Guidelines for glaucoma. EGS, 4th Edit, PubliComm 2014.
2. Garrick Ch., Mosaed S, Minckler et al. Diagnosing and Managing Juvenile Open Angle Glaucoma. Eye Net Magazine, AAO, 03.2014.
3. Miglior S, Torri V, Zeyen T et al. Intercurrent factors associated with the development of open-angle glaucoma in the European glaucoma prevention study. Am. J.Ophthalmol. 2007; 144(2): 266-75.
4. Freedman Sharon, Johnson S: Glaucoma in Infancy and early childhood Glaucoma. Pediatric Ophthalmol. Springer Vrg. 2009.
5. Sampaolezi J, J.Zarate: The glaucomas: Pediatric glaucoma, 01.2009.
6. Buckley E. Primary Congenital open Angle Glaucoma. In Chandler and Grants Glaucoma Iv Ed, Williams&Wilkins, 1997, 598.
7. Mahdy M: Genetic ethiology and genne mapping. Oman J. Ophthalmol. 2010, 3, 51-5.
8. Gupta V, Somarajan B, Chaurasia A et al. The inheritance of juvenile onset primary open angle glaucoma. Clinical genetics Vol. 92, 2, 2017, 134-142.
9. Menezes A, Panarelli J. How to manage Juvenile Open-angle Glaucoma. Rev. of Ophthalmol. 10.2016. <https://reviewofophthalmology.com/article/how-to-manage-juvenile-openangle-glaucoma>.
10. Tawara A, Inomata H. Developmental immaturity of the trabecular meshwork in juvenile glaucoma. Am. j. ophthalmol 1984, 15: 98: 82-97.
11. Wiggs JL, Allingham RR, Volrath D et al. Prevalence of mutations in TIGR/Myocillini in patients with adult and juvenile primary open angle glaucoma. Am J Hum Genet 1998: 63;5: 1549-52.
12. Bruttini M, Longo I, Frezzotti P et al. Mutations in the miocillin gene in families with primari open angle glaucoma and juvenile open angle glaucoma. Arch Ophthalmol 2003; 121:7: 1034-8.
13. Early onset glaucoma-Genetics Home interreference. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/early-onset-glaucoma> 2018.
14. Ko YC, Liu CJ, Chou JC et al. Comparisson of risk factors and visual field changes between juvenile onset and late onset primary open angle glaucoma . Ophthalmologica, 2002, 216:1-27
15. Meirelles SH, Mathias CR, Bloise RR et al. Evaluation of the factors associated with the reversal of the disc cupping after surgical treatment of childhood, Non-pharmacological therapies for primary open angle https://www.researchgate.net/publication/315844115_2008.
16. Carisen JO, Zabriskie NA, Kwon YH et al. Apparent central nervous system depression in infants after he use of topical brimonidine. Am.J Ophthalmol 1999; 128: 255-256.
17. Meenezies A, Panarelli J. How to manage juvenile open angle glaucoma. Review of Ophthalmology. Oct., 2016.
18. Damji KF et al. Efficacy and safety of ab interno trabeculectomy with Trabectome in J OAG Poster 21. Presented at tne 24 th annual meeting of the American Glaucoma Society, Feb. 28.2013. San Francisco.
19. Tsai JC, Chang HW, Lao CN et al. Trabeculectomy with Mitomycin C versus trabeculectomy alone for juvenile open angle glaucoma. Ophthalmologica 2003; 217; 1: 24-30.
20. Chen TC, Chen PP, Francis BA et al. Pediatric Glaucoma Surgery. A report to AAO, Ophthalmology 2014: 121:11: 2107.
21. Feldman R, Blieden L. Childhood glaucoma parents are First line of deffence. Glaucoma Res. Found. Oct. 29.2017.

ВАЖНИ ГЛАУКОМНИ СЪБИТИЯ ПРЕЗ 2019 Г.

Н. Петкова

СОБАЛ „Пентаграм”, София



СВЕТОВНА ГЛАУКОМНА СЕДМИЦА (СГ) (10 – 16 март 2019 г.)



Вече 10 години изключително успешно в много страни по света се проведеха Световните глаукомни дни и глаукомни седмици (СГ) – една съвместна инициатива на Световната глаукомна асоциация (World Glaucoma Association) (WGA) и Световната глаукомна пациентска асоциация (World Glaucoma Patient Association) (WGPA). СГ-2018 (11 – 17 март) протече под мотото „Иди и тествай очите си за глаукома. Спаси зрението си!“ и бе проведена успешно в редица страни по света, включително и у нас. Офталмологичната общност в България (лекари от Университетски клиники, болнични заведения и частно практикуващи) отново се отнесе отговорно и със заинтересованост към проблема с активно включване в заплануваните мероприятия със серия от активности, предназначени за по-добра информираност по отношение на заболяването глаукома, профилактични прегледи с цел ранна диагностика и адекватно лечение за предотвратяване на загубата на зрение и слепота. Изказваме благодарност на всички участници в СГ-2018 г.

Предстои: СГ-2019 г. Във връзка с нея отново призоваваме за още по-голяма информираност на населението за същността на болестта глаукома и възможностите за предотвратяване на слепотата от нея и отново- активно участие чрез: организиране на безплатни очни прегледи, скрининг тестове за глаукома на рискови групи от хора; провеждане на лекции и беседи за пациенти; публикации във вестници и списания на тема глаукома. Чрез медии и средствата за масова информация да се проведат беседи на тема борба с глаукомата. Да се включим още по-активно в борбата с това социално значимо заболяване, продължаващо да отнема зрението на милиони хора! Да превърнем СГ 2019 г. в поредното успешно и полезно събитие!

Да отбележим в календара си датата 10 – 16 март 2019 г.

Актуална информация за асоциираните с тази инициатива активности в целия свят можете да получите чрез: <https://www.wgweek.net>

**13. EGS ГЛАУКОМЕН КУРС ЗА ОБУЧАВАЩИ СЕ, Майнц, Германия
(13th EGS European Glaucoma Residents' Course, Mainz, Germany (08 – 09/02/2019 г.)**



Двудневен научно-практичен интензивен курс за обучаващи се офталмолози от различни европейски страни с цел подобряване на познанията и уменията им за диагностика и лечение при глаукома. Курсът ще съдържа 12 лекции и 6 практически занятия, проведени от водещи глаукомни специалисти.

XVIII СИМПОЗИУМ НА БГД (22 – 23/03/2019 г., ПЛОВДИВ)

ПОКАНА

Уважаеми колеги,

Ръководството на Българско глаукомно дружество (БГД) има удоволствието да Ви покани да участвате в XVIII Симпозиум на БГД, който ще се проведе на 22 март (14 – 18 ч.) и 23 март 2019 г. (9 – 18 ч.) в Пловдив, Грандхотел Пловдив.

Основна тематика на симпозиума е „Глаукома – предизвикателства в диагностиката и лечението“. Тематичните лекции и доклади ще бъдат изнесени от български и чуждестранни офталмолози, свързани с професионални и научни достижения в областта на глаукомата. Очакваме чуждестранни лектори от редица европейски страни.

Срокът на изпращане на заглавия и резюмета на български и английски език, до 20 стандартни машинописни реда, е до 15.02.2019 г.

Предвижда се провеждане на ежегодния конкурс за наградата „Млад учен“. Наградата ще бъде присъдена на участници до 35 ненавършени години, с най-добре представена и оформена презентация на завършен самостоятелен труд в областта на глаукомата, представляваща научен интерес.

Изпращането на резюмета и докладите е с краен срок 15.02.2019 г. на следните електронни адреси: marieta_ikk@abv.bg; rankova@hotmail.com.

Предстои да Ви се изпрати допълнителна и по-подробна информация.

*С уважение: проф. Мариета Конарева
(Председател на БГД)*

8 СВЕТОВЕН ГЛАУКОМЕН КОНГРЕС, МЕЛБЪРН, АВСТРАЛИЯ (27 – 30 март, 2019 г.)

Поканени сме в Мелбърн, Австралия (27 – 30 март, 2019), за да бъдем част от световния глаукомен конгрес, най-голямото научно събитие, свързано с глаукомата, фокусирано предимно върху обучение. Конгресът е предвиден като глобален, разнопосочен факултет с експерти по глаукоменни научни изследвания и клинична практика. Научните сесии включват 21 симпозиума, 24 курса за обучение, научни дискусии на кръгли маси, филмов фестивал, различни презентации и най-големи хирургични wetlabs в областта на глаукомата. Конгресът ще се състои в Конгресния център на Мелбърн (Melbourne Convention & Exhibition Centre (MCEC)), признат в Австралия за най-известно място за подобни срещи. MCEC е разположен на брега на река Yarra на 20 минути от летището и 15 минути от всички известни обекти на града. Конгресът предлага прекрасни възможности за обмяна на знания и опит. Мелбърн е един несравним в конкуренцията център за спорт, културни развлечения и стил и известна световна дестинация за различни събития, включително и научни срещи.

Такса правоучастие:

Ранна регистрация: до 17.12.2018 г.	
Участници	AUD\$950
Членове на дружеството	AUD\$825
студенти	AUD\$250
Wetlabs	AUD\$95
Workshops	AUD\$40
Маратон	AUD\$25
Екскурзия до Yarra Valley	AUD\$60
Откриване, „Добре дошли“ вход свободен	
Конгресна вечеря	AUD\$110

Късна регистрация: до 15.02.2019 г.

Таксата за правоучастие е с намаление за членове на дружеството и регионални организации и членове на EGS. За намалените такси за студенти и др. повече информация можете да получите на:

Тел: +31 20 575 4220;

Е: wgc@mci-group.com



ВАЖНИ СЪОБЩЕНИЯ ОТ УС НА БГД

1. КОНКУРС ЗА НАГРАДА „МЛАД УЧЕН”

Конкурсът ще се проведе на XVIII Симпозиум на БГД в гр. Пловдив за участници до 35 ненавършени години с най-добре представена и оформена презентация на завършен самостоятелен труд в областта на глаукомата, представляваща научен интерес. Желаящите да участват за тази награда трябва да я изпратят представена на 5 – 6 стандартни машинописни страници (кратко въведение, цел, материал и методи, резултати, кратко обсъждане, заключение, книгопис и резюмета с ключови думи на български и английски език) до 15.02.2019 г.

2. КОНКУРС ЗА ЧАСТИЧНО СПОНСОРИРАНЕ НА 3 УЧАСТНИЦИ В 13 ГЛАУКОМЕН КУРС ЗА ОБУЧАВАЩИ СЕ (08.02.2019 – 09.02.2019 г.) гр. Майнц, Германия

УС на БГД обявява конкурс за спонсориране с такса правоучастие на 3 членове на БГД за 13 Глаукомен курс за обучаващи се (13-th EGS European Glaucoma Residents' Course). Желаящите да участват в курса да са под 35 г. Те могат да подадат молба за спонсорство до ръководството на БГД до 30 ноември 2018 год. Молбите трябва да бъдат аргументирани, изпратени на адрес: marieta_ikk@abv.bg; rankova@hotmail.com. Те ще бъдат разгледани и одобрените кандидати ще бъдат уведомени.

3. КОНКУРС ЗА ЧАСТИЧНО СПОНСОРИРАНЕ НА 3 УЧАСТНИЦИ В 8 СВЕТОВЕН ГЛАУКОМЕН КОНГРЕС (8 WORLD GLAUCOMA CONGRESS (WGC) В МЕЛБЪРН, АВСТРАЛИЯ (27-30/03/2019)

УС на БГД обявява конкурс за спонсориране с такса правоучастие за 8 WGC на 3 членове на БГД с приети резюмета от доклади за участие в конгреса. За целта се изисква да се изпрати съобщението от Организационния комитет на конгреса за прието резюме, както и самото резюме в срок до 15.02.2019 г. на адрес: marieta_ikk@abv.bg; rankova@hotmail.com. Спечелилите конкурса участници ще бъдат определени от УС на БГД и имената им ще бъдат съобщени по интернет. Класирането ще се базира на научния и практичен интерес и начина на представяне на дадено съобщение. Спечелилите конкурса трябва сами да се регистрират в Конгреса, като изразходваната за регистрация сума ще им бъде преведена по банков път от УС на БГД срещу представен документ за платена такса за правоучастие и подписване на съответен договор за спонсорство – до 01.03.2019 г.

В случай че някой от спонсорираните участници не посети конгреса, платената такса за правоучастие се връща на спонсора след приключване на конгреса.

УС на БГД



**ПОКАНА ОТ СВЕТОВНАТА ГЛАУКОМНА АСОЦИАЦИЯ (WORLD GLAUCOMA ASSOCIATION – WGA)
ЗА 8 СВЕТОВЕН ГЛАУКОМЕН КОНГРЕС В МЕЛБЪРН, АВСТРАЛИЯ (27 – 30 МАРТ 2019 Г.)
ЗАПОМНЕТЕ И ТАЗИ ДАТА! ПРИЯТЕН ПЪТ И УСПЕХ НА КОЛЕГИТЕ КОИТО ЩЕ ПОСЕТЯТ ТОВА
ИЗКЛЮЧИТЕЛНО ИНТЕРЕСНО И ВАЖНО НАУЧНО СЪБИТИЕ!**



За вашия очен кабинет

Уважаеми колеги,

В тази рубрика ще се представят апаратура и инструменти и други необходими за вашия очен кабинет вещи – втора употреба, които ще се предлагат на приемлива цена за продаване или закупуване от интересувачи се колеги. За тази услуга можете да се обърнете към д-р Станислава Костова, водеща рубриката, с e-mail адрес: stasiko@abv.bg.

Ако решите да участвате, следва да съобщите името на предлаганата за продаване или закупуване вещь, фирма производител, предполагаема цена и съответен e-mail, които ще бъдат публикувани в следващия брой на списанието и по този начин ще бъде осъществена връзката с лицето, с което ще се осъществи сделката.

Редколегия на списание „Глаукоми“

Календар за 2019 г. на международни научни форуми, засягащи темата глаукома

А. Тошев

Катедра по офталмология, УМБАЛ „Александровска”

13th EGS European Glaucoma Residents' Course,

February 8 – 9 2019, Mainz, Germany



The 5th Annual Congress on Controversies in Ophthalmology: Asia-Australia,

February 21 – 23 2019, Shanghai, China



AGS Annual Meeting,

March 14 – 17 2019, San Francisco, USA



8th World Glaucoma Congress,

March 27 – 30 2019, Melbourne, Australia



The 10th Annual Congress on Controversies in Ophthalmology (COPHY) 2019,

April 4 – 6 2019, Dublin, Ireland



ARVO 2019, April 28 – May 2 2019, Vancouver, Canada



The Royal College of Ophthalmologists Annual Congress 2019,

May 20 – 23 2019



Nordic Glaucoma Meeting, May 24 – 25, 2019



SOE 2019, June 13-16 2019, Nice, France



EGS Members' Meeting 2019,

August 29 – 31 2019, Bordeaux, France



37th Congress of the ESCRS,

September 14 – 18 2019, Paris, France



AAO Meeting, October 12 – 15 2019, San Francisco, USA



EVER 2019, October 17 – 19 2019 Nice, France

IN MEMORIAM



Офталмологичната ни общност през 2018 г. загуби един от своите най-достойни представители. Почина проф. Цветан Марков д.м.н, един всеотдайно посветен на професията лекар, офталмолог, преподавател, дългогодишен председател на Българското дружество по офталмология (БДО) (1990 – 2005 г.) и главен редактор на списание „Български офталмологичен преглед“. Благодарение на своето безкрайно трудолюбие, чувство на отговорност, скромност, дисциплина и способности през годините той се изкачва заслужено по всички стъпала от лекар във военно бойно поделение до Началник на очна клиника във Висшия военно-медицински институт (ВВМИ) – длъжност, която заема до своето пенсиониране с чин полковник.

Прекъсване на тази дейност е имал само от 1973 до 1976 г., когато е на работа в Централната военна болница в град Алжир, свързана с офталмологична, включително оперативна дейност и обучаване на алжирски офталмолози. След пенсионирането си от 1993 г. продължава да работи активно като началник на очна клиника в Пета градска болница, където подобрява дейността в клиниката, обучава специалисти и ръководи защита на докторска дисертация на негова сътрудничка и бъдеща заместничка.

Научните интереси на проф. Марков се появили още като млад лекар в Хасковската болница с експериментална работа (1962 г.) върху шевове с биологични материали на конюнктивата и продължават да се доразвиват и след постъпването му на работа във ВВМИ (1966 г.). Неговата научна дейност във ВВМИ се свързва предимно с експериментални очни проучвания, функционални изследвания, очен травматизъм, лъчеви увреждания на очите, заболяванията на макулата. Защищава кандидатска дисертация „Светлинно макулен тест в норма и патология през 1972 г. Докторската си работа „Светлинни увреждания на ретината“ защитава през 1983 г. Автор е на монографията „Светлинни увреждания на очите“ и съавтор в монографиите „Очен травматизъм“ и „Военно-полева офталмология“. Той има над 150 научни публикации. Автор и съавтор е на 3 изобретения и 12 рационализации.

Проф. Марков е избран за доцент във ВВМИ през 1972 г. и професор през 1989 г. Активно е участвал в Специализирания научен съвет по офталмология и оториноларингология. Многократно е избран за рецензент при защити на кандидатски и докторски дисертации и за присъждане на академични длъжности доцент и професор. Изнесъл е научни доклади на редица научни кворуми у нас и в чужбина. Установил е и поддържал тесни международни контакти с редица световноизвестни руски и европейски учени по линия на Европейското офталмологично дружество (SOE) и съвместно с Немското офталмологично дружество (НОД). Издействал е безплатно участие на български офталмолози в конгресите на НОД и 10-дневна специализация на млади специалисти във водещи немски клиники и др.

Той участва активно в учредяване на медал на името на акад. К. Пашев, връчен на известни учени, като проф. Константинов, акад. Пучковска, д-р Греве. Самият той заслужава да получи тази награда.

Дълги години проф. Марков е член на редакционната колегия на списание *Digest Ophthalmology*.

Проф. Марков е удостоен за почетен член на офталмологичните дружества на Украйна и Руската федерация; БДО и Съюза на очните лекари в България; с почетен знак – „Български лекар“; с почетен знак „Достойните“ – признателност и благодарност към военната офталмология. За своя висок професионализъм и всеотдайност към професията той получава много благодарствени писма от пациенти – лично и по медиите.

Неговата смърт е огромна загуба освен за неговите близки и за цялото ни общество!

Поклон пред светлата му памет!

От УС на БГД

Указания към авторите

1. Материалите да се изпращат в два екземпляра, принтирани на двоен интервал, на страница с 30 реда, 65 знака. Те не трябва да надхвърлят:

- за оригинални статии – текст и книгопис до 10 стандартни машинописни страници;
- за клинични случаи – текст и книгопис до 4 машинописни страници.

В книгописа цитираните източници не трябва да надхвърлят 40 за оригиналните статии. Статиите освен принтирани се изпращат задължително на дигитален носител (cd).

2. Моля, изпращайте материалите на адрес:

София 1000, ул. Дякон Игнатий 4

доц. Наталия Петкова, дм.

E-mail: nataliyapetkova@gmail.com

Използвайте само едната страна на листа. Номерируйте всяка страница, включително тези с фигурите и таблиците /в долния десен ъгъл/, предшествано от фамилията на водещия автор. На отделни листи се предават заглавието с имена и адрес, резюме на български и английски, таблиците, фигурите и текста към тях.

3. Езикът на публикациите е български. Резюметата на български и английски се изпращат от автора.

4. Материалите трябва да бъдат подредени както следва:

- заглавие
- резюме на български до 200 думи с ключови думи (до 5)
- резюме на английски до 200 думи с ключови думи (до 5)
- въведение
- цел
- материал и методика
- резултати
- обсъждане
- заключение (изводи)
- книгопис
- таблици с кратко обяснение за тях
- фигури
- легенди за фигурите на отделна страница

5. Заглавната страница на отделен лист трябва да съдържа:

- заглавие на български и английски език
- имената на авторите, предшествани от инициалите на малкото име
- наименованието на болницата или медицинския център, където работят
- име, адрес и email на автора, с когото ще се осъществява връзката и кореспонденцията

6. Резюмета и ключови думи.

Втората страница трябва да съдържа:

- резюме на български език 200 думи (без съкращения и цитати)
- ключови думи на български (до 5)

Третата страница трябва да съдържа

- резюме на английски език (превод от резюмето на български)
- ключови думи на английски (превод от ключовите думи на български)

7. Книгопис (на отделна страница). Всеки цитиран автор в текста трябва да фигурира в библиографията по реда на появяването му в текста и обратно. Публикацията се означава в текста с номера си, изписан в скоби и представен по международните норми, а именно:

- за статия
 - имената на авторите и инициалите на малките им имена; изписват се всички автори, ако са четирима или по-малко на брой. Ако авторите са пет и повече, се изписват имената на първите трима и се прибавя и др. (или et al)
 - заглавието на статията на оригинален език
 - заглавието на списанието
 - година на публикуване
 - том
 - първата и последна страници

Пример: Иванов К, Маринов С., Димова Л. Лечение на вторична глаукома. Офталмология, 1987, 4, 5661.

• за книга

а) за цяла книга

- имената на авторите и инициалите на малките имена
- заглавието на оригиналния език
- евентуално том
- град на издателя
- издателска къща
- година на издаване
- страници

Пример: Дъбов Ст., Ретинобластом. София, Мед. и физк., 1979, 215 стр.

б) за отделна глава от книга

- имената на авторите и инициалите на малките имена
- заглавие на главата
- редактор/и/, последвано от ред. или eds и цялото заглавие на книгата
- град, издател, година,
- страници на главата

Пример: Денев Вл. Рефракция на окото. В Константинов Н, ред. Клинична рефракция, София, Мед. и физк., 1984, 2849.

8. Таблиците се номерират с римски цифри по реда на появяването им в текста. Всяка таблица се отпечатва на отделен лист. Заглавие и всички необходими обяснения над таблицата. Уточняват се всички необичайни съкращения.

9. Фигурите (графики, рисунки, фотографии) се номерират с арабски цифри. Ориентацията на фигурите, както и съкратеното заглавие са над фигурата. На отделен лист се отпечатва легенда със заглавията и достатъчно обяснения, без да се препраща към текста. За хистологичните илюстрации се уточнява увеличението и използваното оцветяване.

Доц. Б. Кючуков
Отговорен редактор на сп. „Глаукоми“